

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri, 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadile või 136 mg tenofoviirile).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Tablett sisaldab 10,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Rohelised kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtmetega 20 mm x 10 mm, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ja teisele ruuduga ümbritsetud number „1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stribild on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel vanuses 18 aastat ja vanemad, kes pole varem saanud retroviiruste vastast ravi või kes on nakatunud HIV-1-ga ja puuduvad teadaolevad ükskõik millise Stribild'is sisalduva kolme retroviiruste vastase aine resistentsusega seotud mutatsioonid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Stribild on samuti näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks noorukitel vanuses 12 kuni < 18 aastat kehakaaluga ≥ 35 kg, kellel puuduvad teadaolevad ükskõik millise Stribild'is sisalduva kolme retroviiruste vastase aine resistentsusega seotud mutatsioonid ning kellel on esinenud toksilisusi, mille tõttu pole võimalik muude, tenofoviirdisoproksiili mittesisaldavate raviskeemide kohaldamine (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid vanuses 12 aastat ja vanemad kehakaaluga vähemalt 35 kg: üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga.

Juhul kui patsient jätab ühe Stribild'i annuse vahele ja plaanipärasest manustamisajast on möödunud vähem kui 18 tundi, peab ta võimalikult ruttu võtma Stribild'i koos toiduga ja seejärel jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga. Juhul kui Stribild'i võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi ja järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu kätte jõudnud, ei tohi patsient vahele jäänud annust manustada, vaid peab lihtsalt jätkama plaanipärase annustamisgraafikuga.

Juhul kui patsient oksendab kuni 1 tund pärast Stribild'i võtmist, tuleb võtta veel üks tablett.

Eripopulatsioonid

Eakad

Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi üle 65-aastastele patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Eakatele patsientidele tuleb Stribild'i manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud

Stribild'i ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 70 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Stribild'i ravi alustamine patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 90 ml/min, vt lõik 4.4.

Stribild'i manustamine tuleb katkestada, kui kreatiniini kliirens langeb Stribild'i ravi ajal alla 50 ml/min, kuna emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili manustamisintervalle tuleb sel juhul kohandada ning fikseeritud annusega kombineeritud tablettide puhul ei ole see teostatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens langeb Stribild'i ravi ajal alla 70 ml/min, vt lõik 4.4.

Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed

Stribild'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel neerufunktsiooni kahjustusega lastel (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja Stribild'i annust korrigeerida. Stribild'i ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Seetõttu ei soovitata Stribild'i kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Stribild'i ravi katkestamisel samaaegse HIV- ja B-viirushepatiidi (HBV) nakkusega patsientidel tuleb neid hoolega jälgida hepatiidi ägenemise ilmingute suhtes (vt lõik 4.4).

Lapsed

Stribild'i ohutus ja efektiivsus alla 12 aasta vanustel või < 35 kg kaaluvatel lastel ei ole veel tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Stribild'i tuleb manustada suukaudselt üks tablett üks kord ööpäevas koos toiduga (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tabletti ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kes on varem neerutoksilisuse tõttu tenofoviirdisoproksiil-ravi katkestanud, katkestamise järgselt toksilisusnähtude möödumisega või ilma.

Koosmanustamine on vastunäidustatud koos ravimitega, mis on kliirensi osas CYP3A metabolismist oluliselt sõltuvad ja mille puhul suurenenud plasmakontsentratsioonid on seotud raskete ja/või eluohtlike seisunditega. Seetõttu ei tohi Stribild'i manustada muu hulgas koos järgmiste ravimitega (vt lõik 4.5):

- alpha-1-adrenoretseptorite antagonistid: alfusosiin
- antiarütmikumid: amiodaroon, kinidiin
- tungaltera derivaadid: dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin
- seedetrakti motoorikat parandavad ained: tsisapriid
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: lovastatiin, simvastatiin
- neuroleptikumid/antipsühhootikumid: pimosiid, lurasidoon

- PDE-5 inhibiitorid: pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafil
- sedatiivid/hüpnootikumid: triasolaam ning suukaudne midasolaam

Koosmanustamine on vastunäidustatud ravimitega, mis on tugevad CYP3A indutseerijad, kuna neil on potentsiaal põhjustada viroloogilise vastuse kadumist ning võimalikku resistentsust Stribild'ile. Seetõttu ei tohi Stribild'i koosmanustada muu hulgas koos järgmiste ravimitega (vt lõik 4.5):

- krambivastased ained: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin
- mükobakterite vastased ravimid: rifampitsiin
- taimsed preparaadid: naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Koosmanustamine on vastunäidustatud dabigatraan-eteksilaadiga, mis on üks P-glükoproteiini (P-gp) substraate (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime neerudele ja luudele täiskasvanutel

Toime neerudele

Emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad põhiliselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni kombinatsiooni teel. Tenofoviirdisopoksiili kasutamisel on täheldatud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustusi, kreatiniini kontsentratsiooni tõusu, hüpofosfaateemiat ja proksimaalset tubulopaatiat (s.h Fanconi sündroomi) (vt lõik 4.8).

Hetkel puuduvad andmed, kas tenofoviirdisopoksiili ja kobitsistaadi koosmanustamisel on neerudega seotud kõrvaltoimete tekkerisk suurem kui raviskeemide puhul, kus tenofoviirdisopoksiili manustatakse ilma kobitsistaadita.

Patsiente, kes on varem neerutoksilisuse tõttu tenofoviirdisopoksiil-ravi katkestanud, katkestamise järgselt toksilisusnähtude möödumisega või ilma, ei tohi Stribild'iga ravida (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni jälgimine

Enne ravi alustamist Stribild'iga

Kõikidel patsientidel tuleb arvutada kreatiniini kliirens ning määrata glükoosi- ja valgusisaldus uriinis. Stribild'i ravi ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 70 ml/min. Stribild'i ravi ei soovitata alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 90 ml/min, v.a juhud, mil võimalike ravivõimaluste hindamisel osutub Stribild konkreetse patsiendi puhul eelistatud ravimiks.

Stribild'i ravi ajal

Esimesel aastal tuleb jälgida kreatiniini kliirensit, seerumi fosfaadisaldust, glükoosi- ja valgusisaldust uriinis iga nelja nädala järel ning edaspidi iga kolme kuu järel kogu Stribild'i ravi vältel. Neerufunktsiooni kahjustuse tekkimisriskiga patsientidel tuleb neerufunktsiooni sagedamini jälgida.

Kobitsistaat inhibeerib kreatiniini tubulaarsekretsiooni ja võib seerumi kreatiniinitaset mõnevõrra tõsta ning kreatiniini kliirensit mõnevõrra aeglustada (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel kinnitatud andmetel on seerumi kreatiniinitase tõusnud üle 26,5 mikromol/l (0,3 ml/dl) võrreldes ravi algusega, peab neerude ohutuse suhtes hoolikalt jälgima.

Vt ka „Koosmanustamine teiste ravimitega“ allpool.

Neerufunktsiooni käsitletus

Kui seerumi fosfaadikontsentratsioon on < 0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) või kreatiniini kliirens langeb < 70 ml/min, tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8). Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens ravi ajal langeb < 70 ml/min, on soovitatav Stribild'i ravi katkestada, v.a juhud, mil sellisest retroviiruste vastaste ravimite kombinatsioonist saadav võimalik kasu võib konkreetse

patsiendi puhul ületada ravi jätkamisega kaasneda võivad riskid. Stribild-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata.

Stribild'i ravi tuleb katkestada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens langeb < 50 ml/min (kuna fikseeritud annusega kombineeritud tablettide puhul ei ole nõutav manustamisintervallide kohandamine võimalik) või seerumi fosfaadisisaldus langeb $< 0,32$ mmol/l (1,0 mg/dl) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime luudele

Luukahjustused, nagu osteomalaatsia, mis võivad väljenduda püsiva või tugevneva luuvaluna ning mille tõttu võivad aeg-ajalt tekkida ka luumurrud, võivad olla seotud tenofoviirdisopoksiilist põhjustatud neerude proksimaalse tubulopaatiaga (vt lõik 4.8).

III faasi uuringus GS-US-236-0103 hinnati mitterandomiseeritud alarühmas, kuhu kuulus 120 uuringus osalejat, LMT-d (Stribild'i rühm – $n = 54$; ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri (ATV/r) pluss emtritsitabiini (FTC)/tenofoviirdisopoksiili rühm – $n = 66$). LMT keskmine protsentuaalne vähenemine ravi algusest kuni 144. nädalani Stribild'i rühmas oli võrreldav ATV/r+FTC/tenofoviirdisopoksiili rühmas täheldatuga nii nimmepiirkonnas (vastavalt $-1,43\%$ vs $-3,68\%$) kui puusapiirkonnas (vastavalt $-2,83\%$ vs $-3,77\%$). III faasi uuringutes GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 esines luumurde Stribild'i rühmas 27-l uuringus osalejal (3,9%), EFV/FTC/tenofoviirdisopoksiili rühmas 8-l uuringus osalejal (2,3%) ja ATV/r+FTC/tenofoviirdisopoksiili rühmas 19-l uuringus osalejal (5,4%).

Kuni 144 nädalat kestnud, kontrollrühmaga läbi viidud randomeeritud kliinilistes uuringutes HIV- või HBV-infektsiooniga patsientidel on tenofoviirdisopoksiili kasutamisel täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist. Pärast ravi lõpetamist need LMT vähenemised üldjuhul paranesisid.

Muudes uuringutes (prospektiivsed ja läbilõikeuuringud) täheldati kõige märkimisväärsemat LMT vähenemist patsientidel, keda raviti tenofoviirdisopoksiiliga osana raviskeemist, mis sisaldas võimendatud proteaasi inhibiitorit. Arvestades tenofoviirdisopoksiiliga seotud luukahjustusi ja pikaajaliste andmete piiratust tenofoviirdisopoksiili mõju kohta luu tervisele ja luumurdude riskile, osteoporoosiga patsientidel või patsientidel, kellel on esinenud luumurde, kaaluda alternatiivseid raviskeeme.

Luukahjustuse kahtluse või esinemise korral on vajalik vastava erialaspetsialisti konsultatsioon.

Toime neerudele ja luudele lastel

Tenofoviirdisopoksiili pikaajalise kasutamise toksiline mõju luudele ja neerudele on ebaselge. Veelgi enam, neerutoksilisuse pöördumust pole võimalik täielikult tõestada. Seetõttu on soovitatav multidistsiplinaarne lähenemine, et kaaluda õigesti iga juhtumi puhul eraldi ravist tulenevat kasu/riske, teha otsused asjakohase ravieagse jälgimise (sealhulgas ravist loobumise) suhtes ja kaaluda täiendravi vajadust.

Toime neerudele

Ühes tenofoviirdisopoksiili (GS-US-104-0352) kliinilises uuringus, milles osalesid HIV-1 infektsiooniga 2 kuni < 12 -aastased lapsed, täheldati neerudega seotud kõrvaltoimeid, mis viitasid proksimaalsele tubulopaatialle (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Neerufunktsiooni jälgimine

Neerufunktsiooni (kreatiniini kliirensit ning glükoosi- ja valgusisaldust uriinis) tuleb hinnata enne ravi alustamist ning kreatiniini kliirensit, seerumi fosfaadisisaldust, glükoosi- ja valgusisaldust uriinis tuleb jälgida ravi ajal samamoodi nagu HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute puhul (vt eespool).

Neerufunktsiooni käsitletus

Kui mõne Stribild'i ravi saava lapse seerumi fosfaadisisaldus on $< 0,96$ mmol/l (3,0 mg/dl), tuleb neerufunktsiooni uuesti kontrollida ühe nädala jooksul, sealhulgas määrata veresuhkur, vere

kaaliumisisaldus ja glükoosi kontsentratsioon uriinis (vt lõik 4.8, proksimaalne tubulopaatia). Juhul kui kahtlustatakse või tuvastatakse kõrvalekalded neerufunktsioonis, tuleb konsulteerida nefroloogiga, et kaaluda ravi katkestamise vajadust. Stribild-ravi katkestamise vajadust tuleb kaaluda ka neerufunktsiooni progresseeruva vähenemisel, kui ühtegi teist põhjust ei tuvastata. Nii nagu täiskasvanuid, tuleb ka noorukeid, kellel on kinnitatud andmetel seerumi kreatiniinisaldus võrreldes ravieelsega tõusnud rohkem kui 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl), neerude ohutuse suhtes hoolikalt jälgida (vt ülalpool).

Kooskasutamine ja neerutoksilisuse risk

Kehtivad samad soovitused nagu täiskasvanute puhul (vt „Koosmanustamine teiste ravimitega“ allpool).

Neerufunktsiooni kahjustus

Stribild-ravi ei soovitata neerukahjustusega lastel (vt lõik 4.2).

Stribild-ravi ei tohiks alustada neerukahjustusega lastel ning see tuleb katkestada laste puhul, kellel tekivad neerukahjustused Stribild-ravi ajal.

Toime luudele

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada LMT vähenemist. Tenofoviirdisoproksiilist tulenevate LMT muudatuste mõju luude tervisele pikemas perspektiivis ja luumurruohule tulevikus on ebaselge (vt lõik 5.1).

Ühes kliinilises uuringus, milles osalesid varem ravi mittesaanud HIV-1 patsiendid vanuses 12 kuni <18 aastat (N=50), täheldati Stribild-ravi järel väikeseid LMT Z-skoori langusi (vt lõik 4.8).

Juhul kui lastel täheldatakse või tuvastatakse kõrvalekaldeid luudes, tuleb konsulteerida endokrinoloogi ja/või nefroloogiga.

Kaasuva B- või C-viirushepatiidiga HIV patsiendid

Retroviiruste vastast ravi saanud kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksakõrvaltoimete tekkeks.

Kaasuva B-hepatiidi viirusinfektsiooniga (HBV) patsientide puhul peavad arstid HIV-infektsiooni optimaalseks kontrollimiseks jälgima ajakohaseid HIV-ravi juhiseid.

Samaaegse B- või C-hepatiidi viiruse vastase ravi korral tutvuge palun ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõttega. Stribild'i ei tohi manustada samaaegselt teiste tenofoviirdisoproksiili, lamivudiini või adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega, mida kasutatakse B-viirushepatiidi raviks.

Stribild'i ravi katkestamine võib samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel olla seotud hepatiidi raske ägenemisega. Samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel tuleb Stribild'i ravi katkestamisel hoolikalt jälgida nii kliinilisi kui ka laboratoorseid näitajaid vähemalt mõned kuud pärast ravi katkestamist. Vajadusel võib olla õigustatud B-hepatiidi ravi alustamine. Kaugelearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel ei ole soovitatav ravi katkestada, sest ravijärgne hepatiidi ägenemine võib viia maksa dekompensatsiooni.

Maksahaigused

Stribild'i ohutust ja efektiivsust maksafunktsiooni olulise kahjustusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud emtritsitabiini farmakokineetikat. Elvitegraviiri, kobitsistaadi ja tenofoviiri farmakokineetikat on uuritud mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Stribild'i ei ole uuritud raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Kerge (Child-Pugh klass A) või mõõduka (Child-Pugh klass B) maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid ei vaja Stribild'i annuse korrigeerimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Olemasoleva maksakahjustusega, kaasa arvatud aktiivse kroonilise hepatiidiga, patsientidel esineb retroviiruste vastase kombineeritud ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni kahjustusi ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel esineb maksahaiguse ägenemise nähte, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärsim on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenia) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need toimed olid sageli mööduvad. Harva on teatatud hilise tekkega närvisüsteemi häiretest (hüpertoonia, krampihood, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad kokku nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega *in utero* ja kellel esinevad tundmatu etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta retroviirusvastase ravi kasutamise riiklikke soovitusi rasedatel naistel, et vältida HIV-i vertikaalset ülekannet.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamist. Vastavate näidete hulka kuuluvad tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni tingimustes on teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

Oportunistlikud infektsioonid

Stribild'i või ükskõik millist teist retroviiruste vastast ravi saavatel patsientidel võivad jätkuvalt areneda oportunistlikud infektsioonid ja teised HIV-infektsiooniga seotud tüsistused ning seetõttu peavad nad jääma HIV-ga seotud haigusi põdevate patsientide ravimise alal kogenud arstide kliinilise järelevalve alla.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast

ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõrvalekalded.

Kooskasutamine teiste ravimitega

Stribild on näidustatud kasutamiseks kui HIV-1 infektsiooni terviklik ravi ja seda ei tohi manustada koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega (vt lõik 4.5).

Stribild'i ei tohi manustada samaaegselt teiste tenofoviirdisoproksiili, lamivudiini ega adefoviirdipivoksiili sisaldavate ravimitega, mida kasutatakse B-viirushepatiidi raviks, ega teiste tenofoviiri või alafenamiidi sisaldavate ravimitega.

Nefrotoksiliste ravimitega kooskasutamine

Stribild'i kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud nefrotoksilisi ravimeid, nt aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (nimetatakse ka aldesleukiiniks) (vt lõik 4.5). Kui Stribild'i ja nefrotoksiliste toimeainete samaaegne kasutamine ei ole vältimatu, siis tuleb iga nädal jälgida neerufunktsiooni.

Tenofoviirdisoproksiil-ravi saavatel neerufunktsiooni kahjustuse riskifaktoritega patsientidel on suurtes annustes või mitmete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVRid) kasutamise alustamisel teatatud ägeda neerupuudulikkuse juhtudest. Kui Stribild'i manustatakse koos MSPVRidega, tuleb neerufunktsiooni adekvaatselt jälgida.

Rasestumisest hoidumine

Rasestuda võivas eas naispatsiendid peavad kasutama kas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, mis sisaldavad vähemalt 30 mikrogrammi etüüülöstradiooli ja sisaldavad drospirenooni või norgestimaati (progestogeenina) või alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Stribild'i kasutamist koos muid progestoogene sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega tuleb vältida (vt lõik 4.5). Koosmanustamisel Stribild'iga on eeldatav drospirenooni plasmakontsentratsioonide suurenemine ja võimaliku hüperkaleemia tõttu on soovitatav kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Kasutamine samaaegselt teatud C-hepatiidi viiruse vastaste ravimitega

On ilmnunud, et tenofoviirdisoproksiili manustamine koos ledipasviiri/sofosbuvüüri, sofosbuvüüri/velpatasviiri või sofosbuvüüri/velpatasviiri/voksilapreviiriga suurendab tenofoviiri plasmakontsentratsiooni, eriti kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiili ja farmakokineetilise toime tugevdajat (ritonaviiri või kobitsistaati) sisaldava HIV-raviskeemiga. Tenofoviirdisoproksiili ohutust manustamisel koos ledipasviiri/sofosbuvüüri, sofosbuvüüri/velpatasviiri või sofosbuvüüri/velpatasviiri/voksilapreviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga ei ole kindlaks tehtud. Stribild'i ja ledipasviiri/sofosbuvüüri, sofosbuvüüri/velpatasviiri või sofosbuvüüri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegsel manustamisel tuleb arvestada võimaliku riski ja kasu suhet, eriti neerufunktsiooni kahjustuse kõrgenenud riskiga patsientidel. Patsiente, kes saavad Stribild'i samaaegselt ledipasviiri/sofosbuvüüri, sofosbuvüüri/velpatasviiri või sofosbuvüüri/velpatasviiri/voksilapreviiriga tuleb jälgida tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Eakad

Andmed Stribild'i kasutamise kohta üle 65 aasta vanustel patsientidel on piiratud. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega halvenenud neerufunktsioon, mistõttu tuleb olla ettevaatlik ravides eakaid patsiente Stribild'iga.

Rasedus

On selgunud, et ravi kobitsistaadi ja elvitegraviiriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab madalamaid elvitegraviiri ekspositsioone (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase alaneb ja selle võimendav

mõju ei tarvitse olla piisav. Elvitegraviiri ekspositsiooni oluline vähenemine võib kaasa tuua viroloogilist ebaõnnestumist ja HIV-infektsiooni emalt lapsele ülekandumise riski suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi Stribild'iga raseduse ajal alustada ning naiste puhul, kes rasestuvad Stribild'iga ravimise ajal, tuleb kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõik 4.6).

Abiained

Stribild sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Stribild sisaldab elvitegraviiri, kobitsistaati, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili, võivad Stribild'i kasutamisel ilmned koostoimed, mida on täheldatud nimetatud toimeainete eraldi manustamisel. Stribild on näidustatud kasutamiseks kui HIV-1 infektsiooni terviklik ravi ja seda ei tohi manustada koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega. Seetõttu ei ole esitatud andmeid ravimite koostoimetest teiste retroviiruste vastaste ravimitega (sh proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid) (vt lõik 4.4). Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kobitsistaat on tugev mehhanismipõhine CYP3A inhibiitor ja CYP3A substraat. Lisaks sellele on kobitsistaat nõrk CYP2D6 inhibiitor ja metaboliseerub vähesel määral CYP2D6 vahendusel. Kobitsistaadi poolt inhibeeritavate transporterite hulka kuuluvad P-gp, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3.

Stribild'i koosmanustamine ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A või CYP2D6 vahendusel või on P-gp, BCRP, OATP1B1 või OATP1B3 substraadid, võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemist, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid (vt „Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud“ ja lõik 4.3). Stribild'i koosmanustamine ravimitega, millel on CYP3A vahendatud aktiivne metaboliit (aktiivsed metaboliidid), võib viia selle aktiivse metaboliidi (nende aktiivsete metaboliitide) plasmakontsentratsiooni(de) vähenemiseni.

Stribild'i koosmanustamine ravimitega, mis inhibeerivad CYP3A-d, võib aeglustada kobitsistaadi kliirensit ning seega põhjustada kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni tõusu.

Elvitegraviir on mõõdukas indutseerija ja võib potentsiaalselt indutseerida CYP2C9-d ja/või indutseeritavaid UGT ensüüme ning võib seega vähendada nende ensüümide substraatide plasmakontsentratsioone. Elvitegraviir metaboliseerub CYP3A ja vähesel määral ka UGT1A1 vahendusel. CYP3A aktiivsust indutseerivad ravimid kiirendavad eelduste kohaselt elvitegraviiri kliirensit, mille tulemusel langeb elvitegraviiri plasmakontsentratsioon. See võib viia Stribild'i ravitoime kadumise ja resistentsuse väljakujunemiseni (vt „Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud“ ja lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Stribild'i ja mõnede, peamiselt CYP3A vahendusel metaboliseeritavate ravimite koosmanustamine võib viia nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseni, mida seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega, nagu perifeerne vasospasm või isheemia (nt dihidroergotamiin, ergotamiin, ergometriin) või müopaatia, sh rabdomüolüüs (nt simvastatiin, lovastatiin) või sedatsiooni pikenemine või süvenemine, või respiratoorne depressioon (triasolaam või suukaudne midasolaam). Stribild'i ja muude ravimite, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A vahendusel, nagu amiodaroon,

kinidiin, tsisapriid, pimosiid, lurasidoon, alfusosiin ja sildenafiliil pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Stribild'i ja mõnede CYP3A-d indutseerivate ravimite, nt naistepuna (*Hypericum perforatum*), rifampitsiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin, koosmanustamine võib viia kobitsistaadi ja elvitegraviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärses vähenemiseni, mille tulemusel võib ravitoime kaduda ja välja kujuneda resistentsus (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Neerudega erituvad ravimid

Kuna emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad eelkõige neerude kaudu, võib Stribild'i samaaegne kasutamine neerufunktsiooni halvendavate ravimitega või aktiivse tubulaarsekretsiooni teel eritavate konkureerivate ravimitega (nt tsidofoviir) suurendada emtritsitabiini, tenofoviiri ja/või samaaegselt kasutatavate ravimite kontsentratsiooni seerumis.

Stribild'i kasutamisest tuleb hoiduda nefrotoksiliste ravimite samaaegse või hiljutise kasutamise korral. Sellised ravimid on näiteks aminoglükosiidid, amfoteritsiin B, foskarnet, gantsikloviir, pentamidiin, vankomütsiin, tsidofoviir või interleukiin-2 (nimetatakse ka aldesleukiiniks) (vt lõik 4.4).

Muud koostoimed

Alljärgnevas tabelis 1 on toodud Stribild'i komponentide koostoimed võimalike samaaegselt manustatavate ravimitega (tõus on näidatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutusteta kui „↔“). Kirjeldatud koostoimed põhinevad Stribild'i üksikkomponentide ja/või nende kombinatsioonidega läbiviidud uuringutel või on Stribild'i kasutamisel tekkida võivad ravimite koostoimed.

Tabel 1: Koostoimed Stribild'i üksikute toimeainete ja teiste ravimite vahel

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
Seenevastased ained		
Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas)/elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas) ²	Elvitegraviir: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Ketokonasooli ja/või kobitsistaadi kontsentratsioon võib Stribild'iga koosmanustamisel suurened.	Stribild'iga manustamisel ei tohi ketokonasooli maksimaalne ööpäevane annus ületada 200 mg. Koosmanustamise ajal tuleb olla ettevaatlik, soovitatav on kliiniline jälgimine.
Itrakonasool ³ Vorikonasool ³ Posakonasool ³ Flukonasool	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Itrakonasooli, flukonasooli ja posakonasooli kontsentratsioonid võivad kobitsistaadiga koosmanustamisel suurened. Vorikonasooli kontsentratsioon võib Stribild'iga koosmanustamisel suurened või väheneda.	Stribild'iga koosmanustamisel on nõutav kliiniline jälgimine. Stribild'iga koosmanustamisel ei tohi itrakonasooli maksimaalne ööpäevane annus ületada 200 mg. Vorikonasooli ja Stribild'i koosmanustamise õigustamiseks on soovitatav hinnata kasu ja riski suhet.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
Mükobakterite vastased ained		
Rifabutiin (150 mg ülepäeviti)/elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas)/kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Rifabutiini, tugeva CYP3A indutseerija koosmanustamine võib viia kobististaadi ja elvitegraviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärselt vähenemiseni, mille tulemusel võib väheneda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus. Rifabutiin: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ 25-O-desatsetüül-rifabutiin AUC: ↑ 525% C_{min}: ↑ 394% C_{max}: ↑ 384% Elvitegraviir: AUC: ↓ 21% C_{min}: ↓ 67% C_{max}: ↔	Stribild'i ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui nende kombineerimine on vajalik, on rifabutiini soovitatav annus 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, k.a neutroopenia ja uveiti, täpsema jälgimise vajadus on seotud desatsetüül-rifabutiini plasmakontsentratsiooni eeldatava suurenemisega. Rifabutiini annuse edasist vähendamist ei ole uuritud. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb risk resistentsusele rifamütsiini suhtes ja ravi ebaõnnestumise oht.
C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased ravimid		
Ledipasviir/sofosbuvir	Koostoimeid Stribild'iga ei ole uuritud. Koos manustamisel Stribild'iga võib tenofoviiri kontsentratsioon suureneda.	Stribild'i ja ledipasviiri/sofosbuviri koosmanustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust koos manustamisel ledipasviiri/sofosbuviri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, ning ainult juhul kui muid võimalusi ei ole (vt lõik 4.4).
Ledipasviir/sofosbuvir (90 mg/400 mg üks kord ööpäevas) + elvitegraviir/kobitsistaat (150 mg/150 mg üks kord ööpäevas)	Täheldatud: Ledipasviir: AUC: ↑ 78% C_{min}: ↑ 91% C_{max}: ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 33% GS-331007⁵: AUC: ↑ 44% C_{min}: ↑ 53% C_{max}: ↑ 33% Elvitegraviir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 36% C_{max}: ↔ Kobitsistaat: AUC: ↑ 59% C_{min}: ↑ 325% C_{max}: ↔	

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
Sofosbuviiir/velpatasviir (400 mg/100 mg üks kord ööpäevas) + elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (150 mg/150 mg/200 mg/245 mg üks kord ööpäevas)	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007⁵: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Velpatasviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 37% Elvitegraviir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Kobitsistaat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 71% Emtritsitabiin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 36% C_{min}: ↑ 45%	Stribild'i ja sofosbuviiiri/velpatasviiri koosmanustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust koos manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg üks kord ööpäevas) ⁶ + emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil (200 mg/245 mg üks kord ööpäevas) ⁷	Koos manustamisel Stribild'iga võib tenofoviiri kontsentratsioon suureneda. Emtritsitabiin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 48% C _{min} : ↑ 47%	Stribild'i ja sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapr eviiri koosmanustamisest põhjustatud tenofoviiri suurenenud plasmakontsentratsioon võib süvendada tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas neeruhaigusi. Tenofoviirdisoproksiili ohutust koos manustamisel sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapr eviiri ja farmakokineetilise toime tugevdajaga (nt kobitsistaadiga) ei ole kindlaks tehtud.
Sofosbuviiir/velpatasviir/ voksilapreviir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg üks kord ööpäevas) ⁶ + elvitegraviir/kobitsistaat (150 mg/150 mg üks kord ööpäevas) ⁸	Sofosbuviiir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 27% C _{min} : N/A GS-331007 ⁵ : AUC: ↑ 43% C _{max} : ↔ C _{min} : N/A Velpatasviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 46% Voksilapreviir: AUC: ↑ 171% C _{max} : ↑ 92% C _{min} : ↑ 350% Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 32% Kobitsistaat: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 250%	Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, jälgides pidevalt neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)		
Didanosiin	Tenofoviirdisoproksiili koosmanustamine didanosiiniga suurendab eeldatavasti didanosiooni süsteemset kontsentratsiooni 40...60% võrra.	Stribild'i ja didanosiooni koosmanustamine ei ole soovitatav. Didanosiooni suurem süsteemne kontsentratsioon võib suurendada didanosiiniga seotud kõrvaltoimete riski. Harva on täheldatud pankreatiiti ja laktatsidoosi, mõnikord fataalse lõppega. Tenofoviirdisoproksiili ja didanosiooni annuses 400 mg ööpäevas koos manustamist on seostatud CD4 rakkude arvu märkimisväärse vähenemisega, tõenäoliselt intratsellulaarse koostoime tõttu, mis suurendab fosforüülitud (s.t aktiivse) didanosiooni hulka. Vähendatud didanosiooni annuse (250 mg) koosmanustamisel tenofoviirdisoproksiiliga on HIV-1 infektsiooni ravis täheldatud viroloogilise ebaõnnestumise suurt esinemissagedust mitmes testitud kombinatsioonis. Stribild'iga ravi alustamisel patsientidel, kes on varem kasutanud didanosiooni, või Stribild'i kasutamise katkestamisel ja didanosiooni sisaldava režiimi muutmisel võib siiski esineda lühike periood, mille ajal ilmnevad mõõdetavad didanosiooni ja tenofoviiri tasemed plasmas.
Makroliidantibiootikumid		
Klaritromütsiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Klaritromütsiini ja/või kobitsistaadi kontsentratsioon võib Stribild'iga koosmanustamisel muutuda.	Klaritromütsiini annuse kohandamine ei ole vajalik normaalse neerufunktsiooni või kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 60-90 ml/min). Kliiniline jälgimine on soovitatav patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 90 ml/min. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on < 60 ml/min, tuleb kaaluda alternatiivset antibakteriaalset ravi.
Telitromütsiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Telitromütsiini ja/või kobitsistaadi kontsentratsioon võib Stribild'iga koosmanustamisel muutuda.	Stribild'iga koosmanustamisel on soovitatav patsienti kliiniliselt jälgida.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
GLÜKOKORTIKOIDID		
Kortikosteroidid		
Peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon).	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Samaaegsel manustamisel koos Stribild'iga võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suureneada, põhjustades seerumi kortisoolisisalduse vähenemist.	Stribild'i ja CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroidide (sh flutikasoonpropionaat või teised inhaleeritavad kortikosteroidid) samaaegne kasutamine võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni, tekkeriski. Samaaegne manustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab ravimi kasutamisega seotud riskid. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise puhul tuleb kaaluda teiste kortikosteroidide kasutamist, mille metabolism sõltub vähem CYP3A-st, nagu beklometasoon intranasaalseks ja inhalatsioonidena kasutamiseks. Samaaegsel manustamisel kutaanselt manustatavate kortikosteroididega, mis on tundlikud CYP3A inhibeerimise suhtes, tuleb lähtuda kortikosteroidi väljakirjutamise teabest tingimuste või kasutamiskiiside kohta, mis suurendavad selle süsteemset imendumist.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
POLÜVALENTSEID KATIOONE SISALDAVAD RAVIMID või SUUKAUDSED TOIDULISANDID (nt Mg, Al, Ca, Fe, Zn)		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldav antatsiidi suspensioon (20 ml üksikannus)/elvitegraviir (50 mg üksikannus)/ritonaviir (100 mg üksikannus)	Elvitegraviir (antatsiidi suspensioon ± 2 tunni möödumisel): AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Elvitegraviir (koosmanustamine): AUC: ↓ 45% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 47% Elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid on koos antatsiididega madalamad ja seda põhjustab lokaalne komplekseerumine seedetraktis, mitte muutused mao pH-s.	Stribild'i ja antatsiide ning polüvalentseid katioone sisaldavaid ravimeid või suukaudseid toidulisandeid tuleb manustada vähemalt 4-tunnise vahega. Teavet muude happesust langetavate ainete kohta (nt H₂-retseptori antagonistid ja prootonpumba inhibiitorid) leiate lõigust „Teiste ravimitega läbi viidud uuringud“.
Kaltsiumi või raua toidulisandid (sh multivitamiinid) Muud katioone sisaldavad antatsiidid Katioone sisaldavad lahtistid Sukralfaat Puhverravimid	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Elvitegraviiri plasmakontsentratsioonid koos antatsiididega ning polüvalentseid katioone sisaldavate ravimitega või suukaudsete toidulisanditega on eeldatavalt madalamad ja seda põhjustab lokaalne komplekseerumine seedetraktis, mitte muutused mao pH-s.	
SUUKAUDSED ANTIDIABEETIKUMID		
Metformiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Kobitsistaat reversiivselt inhibeerib MATE1 ning metformiini kontsentratsioon võib Stribild'iga koosmanustamisel suurened.	Stribild'i kasutavate patsientide puhul on soovitatav nende hoolikas jälgimine ning metformiini annuste kohandamine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
NARKOOTILISED ANALGEETIKUMID		
Metadoon/elvitegraviir/kobitsistaat	Metadoon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Metadooni annuse kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon/tenofoviirdisopoksiil	Metadoon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofoviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Buprenorfiin/naloksoon/ elvitegraviir/kobitsistaat	Buprenorfiin: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔ Naloksoon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% Kobitsistaat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Buprenorfiini/naloksiooni annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Drospirenoon/etinüülöstradiool (3 mg/0,02 mg üksikannus)/ Kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Koostoimet Stribild'iga ei ole uuritud. <i>Eeldatav</i> Drospirenoon: AUC: ↑	Koosmanustamisel kobitsistaati sisaldavate ravimitega võivad drospirenooni plasmakontsentratsioonid suureneda. Võimaliku hüperkaleemia tõttu on soovitatav kliiniline jälgimine.
Norgestimaat (0,180/0,215 mg üks kord ööpäevas)/etinüülöstradiool (0,025 mg üks kord ööpäevas)/ elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas)/kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas) ⁴	Norgestimaat: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Etinüülöstradiool: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ Elvitegraviir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Stribild'i ja hormonaalsete kontratseptiivide koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik. Hormonaalne kontratseptiiv peab sisaldama vähemalt 30 mikrogrammi etinüülöstradiooli ja sisaldama drospirenooni või norgestimaati (progestogeenina) või patsiendid peavad kasutama alternatiivset usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Progestogeeni oluliselt suurenenud plasmakonsentratsiooni pikaajalise toime kohta andmed puuduvad.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin (0,5 mg üksikannus)/ kobitsistat (150 mg mitmed annused)	Digoksiin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Digoksiini ja Stribild'i kombineerimisel on soovitatav jälgida digoksiinisaldust.
Disopüramiid Flekainiid Lidokaiin (süsteemne) Meksiletiin Propafenoon	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Nende antiarütmikumide kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Stribild'i koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik, soovitatav on patsiendi kliiniline jälgimine.
ANTIHIPERTENSIIVSED RAVIMID		
Metoprolol Timolol	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Beetablokaatorite kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Nende ainete ja Stribild'i koosmanustamisel on soovitatav patsiendi kliiniline jälgimine ning vajalikuks võib osutuda annuse vähendamine.
Amlodipiin Diltiaseem Felodipiin Nikardipiin Nifedipiin Verapamiil	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioon võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Nende ainete ja Stribild'i koosmanustamisel on soovitatav ravi- ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
ENDOTELIINI RETSEPTORITE ANTAGONISTID		
Bosentaan	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib viia elvitegraviiri ja/või kobististaadi plasmakonsentratsiooni vähenemiseni, mille tulemusel võib väheneda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus.	Kaaluda võib alternatiivseid endoteliini retseptorite antagonistide.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraan	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib viia dabigatraani plasmakonsentratsiooni suurenemiseni, mil on sama toime kui teistel tugevatel P-gp inhibiitoritel.	Stribild'i ja dabigatraani koosmanustamine on vastunäidustatud.
Apiksabaan Rivaroksabaan Edoksabaan	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib viia uute suukaudsete koagulantide plasmakonsentratsiooni suurenemiseni, mistõttu võib esineda suurenenud veritsemisoht.	Apiksabaani, rivaroksabaani või edoksabaani koosmanustamine Stribild'iga ei ole soovitatav.
Varfariin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib mõjutada varfariini sisaldust.	Stribild'iga koosmanustamisel on soovitatav jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). INRi jälgimist tuleb jätkata esimestel nädalatel pärast Stribild'i ravi lõpetamist.
TROMBOTSÜÜTIDEVASTASED AINED		
Klopidogreel	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Klopidogreeli koosmanustamine kobitsistaadiga võib viia klopidogreeli aktiivsete metaboliitide plasmakonsentratsioonide vähenemiseni, mis võib vähendada klopidogreeli trombotsüütidevastast aktiivsust	Klopidogreeli ja Stribild'i koosmanustamine ei ole soovitatav.
Prasugreel	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'il ei ole oodatavat kliiniliselt olulist toimet prasugreeli aktiivsete metaboliitide plasmakonsentratsioonidele.	Prasugreeli annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
EPILEPSIAVASTASED AINED		
Karbamasepiin (200 mg kaks korda ööpäevas)/ elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas)/ kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)	Karbamasepiini, tugeva CYP3A indutseerija koosmanustamine võib viia kobitistaadi ja elvitegraviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse vähenemiseni, mille tulemusel võib väheneda ravitoime ja välja kujuneda resistentsus. Karbamasepiin: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40% Elvitegraviir: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45% Kobitsistaat: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72% Karbamasepiin-10,11-epoksiid: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%	Stribild'i koosmanustamine karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
INHALEERITAVAD BEETAAGONISTID		
Salmeterool	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib viia salmeterooli plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mida seostatakse võimalike tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega.	Salmeterooli and Stribild'i koosmanustamine ei ole soovitatav.
HMG CO-A REDUKTAASI INHIBIITORID		
Rosuvastatiin (10 mg üksikannus)/elvitegraviir (150 mg üksikannus)/kobitsistaat (150 mg üksikannus)	Elvitegraviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Rosuvastatiin: AUC: ↑ 38% C_{min}: N/A C_{max}: ↑ 89%	Koosmanustamisel elvitegraviiri ja kobitsistaadiga tõuseb rosuvastatiini kontsentratsioon ajutiselt. Stribild'iga koosmanustamisel ei ole rosuvastatiini annuse kohandamine vajalik.
Atorvastatiin (10 mg üksikannus)/elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas)/kobitistaat (150 mg üks kord ööpäevas)/emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)/tenofoviiralafenamiid (10 mg üks kord ööpäevas)	Atorvastatiin: AUC: ↑160% C_{min}: NC C_{max}: ↑132% Elvitegraviir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔	Koosmanustamisel elvitegraviiri ja kobitsistaadiga atorvastatiini kontsentratsioonid suurenevad. Alustage atorvastatiini väikseima annusega ja Stribild'iga koosmanustamisel tuleb hoolikalt jälgida patsiendi ohutust.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
Pitavastatiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Elvitegraviiri ja kobitsistaadiga koosmanustamisel võib pitavastatiini sisaldus tõusta.	Stribild'i koosmanustamisel pitavastatiiniga tuleb olla ettevaatlik.
Pravastatiin Fluvastatiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Elvitegraviiri ja kobitsistaadiga koosmanustamisel võib eeldada nende HMG Co-A reduktaasi inhibiitorite sisalduse ajutist tõusu.	Stribild'iga koosmanustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Lovastatiin Simvastatiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud.	Stribild'i koosmanustamine lovastatiini ja simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
FOSFODIESTERAASI TÜÜP 5 (PDE-5) INHIBIITORID		
Sildenafil Tadalafil Vardenafiil	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. PDE-5 inhibiitorid metaboliseeruvad peamiselt CYP3A vahendusel. Stribild'iga koosmanustamine võib viia sildenafili ja tadalafili plasmakontsentratsioonide suurenemiseni, mille tagajärjel võivad tekkida PDE-5 inhibiitoritega seonduvad kõrvaltoimed.	Stribild'i ja sildenafili koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis on vastunäidustatud. Stribild'i ja tadalafili koosmanustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis tuleb olla ettevaatlik ning kaaluda annuse vähendamist. Erektilise düsfunktsiooni korral on Stribild'iga koosmanustamisel soovitatavad järgmised annused: sildenafili mitte rohkem kui 25 mg (üksikannus) 48 tunni jooksul, vardenafiili mitte rohkem kui 2,5 mg 72 tunni jooksul, tadalafili mitte rohkem kui 10 mg 72 tunni jooksul.
ANTIDEPRESSANDID		
Estsitalopraam Trasodoon	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Trasodooni sisaldus võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Soovitatav on antidepressandi annuse hoolikas tiitrimine ja ravivastuse jälgimine.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin Sirolimus Takroliimus	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Nende immunosupressantide sisaldus võib kobitsistaadiga koosmanustamisel suureneda.	Stribild'iga koosmanustamisel on soovitatav patsiendi terapeutiline jälgimine.

Ravim terapeutilise kategooria järgi	Toime ravimi sisaldusele AUC, C _{max} , C _{min} ¹ keskmine protsentuaalne muutus	Soovitus Stribild'iga koosmanustamise kohta
SEDATIIVID/HÜPNOOTIKUMID		
Buspiroon Klorasepaat Diasepaam Estasolaam Flurasepaam Midasolaam (suukaudne) Triasolaam Zolpideem	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Midasolaam ja triasolaam metaboliseeruvad peamiselt CYP3A vahendusel. Stribild'iga koosmanustamine võib viia nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, mida seostatakse võimalike tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonidega.	Stribild'i ja triasolaami ning suukaudselt manustatava midasolaami koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Teiste sedatiivide/hüpnootikumide puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine ja soovitatav on kontsentratsiooni jälgimine.
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
Kolhitsiin	Koostoimeid ühegi Stribild'i komponendiga ei ole uuritud. Stribild'iga koosmanustamine võib viia selle ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.	Vajalikuks võib osutuda annuse vähendamine. Stribild'i ei tohi koosmanustada neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

N/A = ei ole kohaldatav

NC = ei ole arvatud

DOAC = otsene suukaudne antikoagulant

¹ Kui ravimi koostoimeuuringute andmed on saadaval.

² Uuringud viidi läbi ritonaviiri abil võimendatud elvitegraviiriga.

³ Need ravimid kuuluvad klassi, mille kohta sarnased koostoimed on prognoositavad.

⁴ Uuring viidi läbi Stribild'iga.

⁵ Peamine vereringes leiduv sofosbuviri metaboliit.

⁶ Uuring viidi läbi täiendava voksilapreviiriga 100 mg, et saavutada voksilapreviiri ekspositsioon, mida eeldatakse HIV-infektsiooniga patsientidel.

⁷ Uuring viidi läbi emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili + darunaviiri (800 mg) + ritonaviiriga (100 mg).

⁸ Uuring viidi läbi elvitegraviiri/kobitsistaadi/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi fikseeritud annustes kombineeritud tabletiga.

Teiste ravimitega läbi viidud uuringud

Stribild'i üksikkomponentidega läbi viidud uuringute põhjal ei täheldatud või ei eeldata kliiniliselt olulisi koostoimeid Stribild'i üksikkomponentide ja järgnevate ravimite vahel: entekaviir, famtsikloviir, famotidiin, omeprasool, ribaviriin ja sertraliin.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Stribild'i kasutamisel tuleb kasutada ka efektiivset kontratseptsiooni (vt lõik 4.5).

Rasedus

Stribild'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab siiski, et emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiiliga ei esine väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

On selgunud, et ravi kobitsistaadi ja elvitegraviiriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab madalamaid elvitegraviiri ekspositsioone (vt lõik 5.2). Kobitsistaadi tase alaneb ja selle võimendav mõju ei tarvitse olla piisav. Elvitegraviiri ekspositsiooni oluline vähenemine võib kaasa tuua

viroloogilist ebaõnnestumist ja HIV-infektsiooni emalt lapsele ülekandumise riski suurenemist. Seetõttu ei tohi ravi Stribild'iga raseduse ajal alustada ning naiste puhul, kes rasestuvad Stribild'iga ravimise ajal, tuleb kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas elvitegraviir või kobitsistaat erituvad rinnapiima. On ilmnenu, et emtritsitabiin ja tenofoviir erituvad rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et elvitegraviir, kobitsistaat ja tenofoviir erituvad piima. Andmed elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Seetõttu ei tohi Stribild'i kasutada rinnaga toitmise ajal.

Vältimaks HIV-i ülekandumist lapsele soovitatakse, et HIV-iga nakatunud naised ei imetaks lapsi.

Fertiilsus

Stribild'i toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stribild ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal Stribild'iga võib tekkida pearinglus, väsimus ja unetus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes varem ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel olid 144 nädala jooksul kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks, mis võivad olla või on tõenäoliselt seotud Stribild'iga, iiveldus (16%) ja kõhulahtisus (12%).

Kliinilistes uuringutes viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidel olid 48 nädala jooksul Stribild'i kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed iiveldus (3 kuni 5%) ja väsimus (6%).

Tenofoviirdisoproksiili saavatel patsientidel on harvadel juhtudel esinenud neerupuudulikkust, neerufunktsiooni kahjustust ja aeg-ajalt neerude proksimaalse tubulopaatia juhte (sh Fanconi sündroomi), mis on mõnikord põhjustanud luukahjustusi (vahel põhjustavad ka luumurde). Stribild'i saavatel patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Stribild'i ravi katkestamine samaaegse HIV- ja HBV-nakkusega patsientidel võib olla seotud hepatiidi raske ägenemisega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete koondtabel

Alljärgnevalt on tabelis 2 organsüsteemi klasside ja suurima täheldatud esinemissageduse järgi toodud III faasi kliinilistes uuringutes GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 täheldatud Stribild'i kõrvaltoimed ja kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravi (kasutatuna koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega) kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2. III faasi kliiniliste uuringute GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 kogemustel põhinevate Stribild’iga seostatavate kõrvaltoimete ja kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili ravi (kasutatuna koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega) kõrvaltoimete koondtabel

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Sage:	neutropeenia ¹
Aeg-ajalt:	aneemia ^{1,2}
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Sage:	allergiline reaktsioon ¹
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga sage:	hüpofosfateemia ^{1,3}
Sage:	hüperglükeemia ¹ , hüpertriglütserideemia ¹ , söögiisu langus
Aeg-ajalt:	hüpokaleemia ^{1,3}
Harv:	laktatsidoos ¹
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage:	unetus, ebaharilikud unenäod
Aeg-ajalt:	enesetapumõtted ja enesetapukatse (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel), depressioon
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	peavalu, pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	diarröa, oksendamine, iiveldus
Sage:	amülaasi (kaasa arvatud pankrease amülaasi) sisalduse tõus ¹ , seerumi lipaasisisalduse tõus ¹ , kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, kõhu puhitus ¹ , soolegaasid
Aeg-ajalt:	pankreatiit ¹
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	transaminaaside sisalduse suurenemine ¹ , hüperbilirubineemia ¹
Harv:	maksasteatoos ¹ , hepatiit ¹
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	lööve
Sage:	vesivilliline lööve ¹ , mädavilliline lööve ¹ , makulopapuloosne lööve ¹ , sügelus, urtikaaria, naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon) ^{1,2}
Aeg-ajalt:	angioödeem ¹
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Väga sage:	kreatiinkinaasi tõus ¹
Sage:	luu mineraalse tiheduse vähenemine
Aeg-ajalt:	rabdomüolüüs ^{1,3} , lihaskrampid ^{1,3}
Harv:	osteomalaatsia (väljendub luuvaluna ning harva võib põhjustada ka luumurde) ^{1,3,5} , müopaatia ^{1,3}
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Sage:	vere kreatiniinisalduse tõus ⁴
Aeg-ajalt:	neerupuudulikkus ⁴ , neerude proksimaalne tubulopaatia sh omandatud Fanconi sündroom ⁴ , proteiinuuria
Harv:	äge tubulaarne kroos ¹ , nefriit (sealhulgas äge interstitsiaalne nefriit) ^{1,5} , nefrogeenne diabetes insipidus ¹
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage:	asteenia ¹
Sage:	valu ¹ , väsimus

¹ Seda kõrvaltoimet ei täheldatud Stribild’i III faasi kliinilistes uuringutes; see esines kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsetes kogemustes emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiiliga, kasutatuna koos teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

² Emtritsitabiini manustamisel lastele oli sage aneemia ja väga sage naha värvuse muutus (suurenenud pigmentatsioon).

³ See kõrvaltoime võib tekkida neerude proksimaalse tubulopaatia tagajärjel. Sellel ei arvata olevat selle haiguse puudumisel põhjuslikku seost tenofoviirdisoproksiiliga.

⁴ Enama teabe saamiseks vt lõiku 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

⁵ See kõrvaltoime esines emtritsitabiini või tenofoviirdisoproksiili turuletulekujärgsel jälgimisel, kuid seda ei täheldatud emtritsitabiini randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel või HIV-ga lastel ega tenofoviirdisoproksiili randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ega tenofoviirdisoproksiili laiendatud kättesaadavusega programmis. Esinemissagedus tuletati statistilistest arvutustest, mis põhinesid emtritsitabiini saavate

patsientide koguarvul randomiseeritud, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes (n = 1563) või tenofoviirdisoproksiili saavate patsientide koguarvul randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja laiendatud kättesaadavusega programmis (n = 7319).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Tavaliselt laheneb või paraneb neerude proksimaalne tubulopaatia pärast tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamist. Mõnedel patsientidel ei lahenenud kreatiniini kliirensi vähenemine siiski täielikult vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele. Neerufunktsiooni kahjustuse riskiga patsientidel (patsiendid, kellel on algselt neerufunktsiooniga seotud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või patsiendid, kes saavad samaaegselt nefrotoksilisi ravimeid) on suurem risk neerufunktsiooni mittetäieliku taastumise kogemiseks vaatamata tenofoviirdisoproksiiliravi katkestamisele (vt lõik 4.4).

Stribild'i läbi viidud 144-nädalases kliinilises uuringus katkestas uuringus osalemise neerudega seotud kõrvaltoime tõttu 13 (1,9%) uuringus osalejat Stribild'i rühmast (n = 701) ja 8 (2,3%) uuringus osaleja ATV/r+FTC/tenofoviirdisoproksiili fikseeritud annuse rühmast (n = 355). Nimetatud katkestamisest 7 Stribild'i rühmas ja 1 ATV/r+FTC/tenofoviirdisoproksiili rühmas leidis aset esimese 48 nädala jooksul Stribild'i tähteldatud neerudega seotud kõrvaltoimete tüübid olid samalaadsed eelnevate tenofoviirdisoproksiili kogemustega. Nelja (0,6%) Stribild'i saanud uuringus osaleja laboratoorsed leiud viitasid proksimaalsele tubulopaatiale, mistõttu Stribild'i kasutamine katkestati esimese 48 nädala jooksul. Vahemikus 48...144 nädalat neerude proksimaalse tubulopaatia lisajuhtudest ei teatatud. Kahel neljast uuringus osalejast oli neerufunktsiooni kahjustus (st hinnanguline kreatiniini kliirens alla 70 ml/min) enne ravi algust. Nende nelja, proksimaalse tubulopaatia nähtudega uuringus osaleja laboratoorsed leiud paranesid pärast Stribild'i katkestamist ilma kliiniliste tagajärgedeta, kuid ei lahenenud täielikult kõigil uuringus osalejatel. Kolme (0,8%) ATV/r+FTC/tenofoviirdisoproksiili saanud uuringus osaleja laboratoorsed leiud viitasid neerude proksimaalsele tubulopaatiale, mistõttu ATV/r+FTC/tenofoviirdisoproksiili kasutamine katkestati pärast 96. nädalat (vt lõik 4.4).

Stribild'i ühe komponendi, kobitsistaadi, toimel on tähteldatud hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemist kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu, mis ei mõjuta neerude glomerulaarset funktsiooni. Uuringutes GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 vähenes hinnanguline kreatiniini kliirens kohe Stribild'i ravi alguses, hiljem see stabiliseerus. Keskmise muutus glomerulaarfiltratsiooni kiiruses (eGFR), arvestatuna Cockcrofti-Gaulti meetodil pärast 144-nädalast ravi, oli $-14,0 \pm 16,6$ ml/min Stribild'i, $-1,9 \pm 17,9$ ml/min EFV/FTC/tenofoviirdisoproksiili ja $-9,8 \pm 19,4$ ml/min ATV/r+FTC/tenofoviirdisoproksiili puhul.

Laktatsidoos

Teatatud on laktatsidoosi juhtudest seoses tenofoviirdisoproksiili manustamisega üksikravimina või kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega. Soodustavate teguritega patsientidel, näiteks dekompenseeritud maksahaigusega patsientidel või patsientidel, kes saavad samaaegselt teisi ravimeid, millel on teadaolevalt laktatsidoosi indutseeriv toime, on tenofoviirdisoproksiiliravi ajal suurem risk raskekujuliseks laktatsidoosiks, sealhulgas fataalse lõppega juhtudeks.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviiruste vastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On teatatud ka autoimmuunsetest häiretest (nagu Gravesi tõbi ja autoimmuunhepatiit), nende avaldumisaeg aga varieerub ning need sündmused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kauglearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Kõrvaltoimete esinemissagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed

Stribild'iga tehtud uuringud

Stribild'i ohutust hinnati 50 HIV-1 infektsiooniga varem ravi mittesaanud 12 kuni < 18 aastat vanal lapsel 48 nädalat kestnud avatud kliinilises uuringus (GS-US-236-0112, vt lõik 5.1). Selles uuringus oli Stribild'i ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga (vt lõik 4.8, „Kõrvaltoimete koondtabel“). 50 Stribild'i saanud lapsel suurenes keskmine LMT algtasemelt ravi 48. nädalaks nimmepiirkonnas +0,48% ja kogu kehas välja arvatud pea +0,77%. Keskmine muudatus LMT Z-skooris (kaalu-vanuse järgi kohandatud) oli 48. nädalaks –0,09 nimmepiirkonnas ja –0,12 kogu kehas välja arvatud pea.

Emtritsitabiiniga tehtud uuringud

Emtritsitabiiniga seotud kõrvaltoimete hindamine põhineb kolmel pediaatrilisel uuringul (n = 169), mille käigus varem ravi mittesaanud (n = 123) ja ravi saanud (n = 46) HIV infektsiooniga lastele vanuses 4 kuud kuni 18 aastat anti emtritsitabiini kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega. Lisaks täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele ilmneseid lastega tehtud kliinilistes uuringutes täiskasvanutest sagedamini aneemia (9,5%) ja naha värvuse muutus (31,8%) (vt lõik 4.8, „Kõrvaltoimete koondtabel“).

Tenofoviirdisoproksiiliga tehtud uuringud

Tenofoviirdisoproksiiliga seotud kõrvaltoimete hindamine põhineb kahel randomiseeritud uuringul (uuringud GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), milles osalesid 184 HIV-1 infektsiooniga last (vanuses 2 kuni < 18 aastat), kes said tenofoviirdisoproksiili (n = 93) või platseebo/aktiivse võrdlusaine (n = 91) ravi kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega 48 nädala jooksul (vt lõik 5.1). Tenofoviirdisoproksiili ravi saanud lastel avaldunud kõrvaltoimed sarnanesid uuringutes osalenud tenofoviirdisoproksiili ravi saanud täiskasvanutel täheldatutega (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimete koondtabel“ ja 5.1).

Uuringutes osalenud lastel on täheldatud LMT vähenemist. HIV-1 infektsiooniga noorukite puhul (vanuses 12 kuni < 18 aastat) oli LMT Z-skoor tenofoviirdisoproksiili saanud noorukitel madalam kui platseebot saanud osalejatel. HIV-1 infektsiooniga laste puhul (vanuses 2 kuni 15 aastat) oli tenofoviirdisoproksiili ravile üle läinud laste LMT Z-skoor madalam kui nendel uuringus osalejatel, kes jätkasid stavudiini või zidovudiini raviskeemi järgimist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Uuringus GS-US-104-0352 manustati 89 lapsele vanuse mediaaniga 7 aastat (vanusevahemik 2 kuni 15 aastat) tenofoviirdisoproksiili mediaanselt 331 nädala jooksul. Kaheksa 89 patsiendist (9,0%) katkestasid uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisoproksiiliga. Seitsmel patsiendil olid hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) näitajad vahemikus 70 ja 90 ml/min/1,73 m². Neist 3 patsiendil esines kliiniliselt olulist hinnangulise GFR-i vähenemist ravi jooksul; pärast tenofoviirdisoproksiili ravi katkestamist see näitaja paranes.

Ohutuse andmed lastel vanuses kuni 12 aastat on ebapiisavad. Stribild'i ei soovitata sellel rühmal kasutada (vt lõik 4.2).

Muu(d) eripopulatsioon(id)

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Tenofoviirdisoproksiil võib olla neerudele toksiline, mistõttu Stribild'iga ravitavatel neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsientidel on soovitatav jälgida neerufunktsiooni (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2). Stribild'i kasutamine ei ole soovitatav neerukahjustusega lastel (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Hepatiidi ägenemine pärast ravi lõpetamist

HIV-infektsiooniga ja kaasuva HBV-infektsiooniga patsientidel on pärast ravi lõpetamist tekkinud kliiniliselt ja laboratoorselt tõendatud hepatiit (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 4.8) ja vajadusel rakendada standardset üldtoetavat ravi.

Stribild'i üleannustamisel puudub kindel antidoot. Kuna elvitegraviir ja kobitsistaat on ulatuslikult seondunud plasmavalkudega, ei ole elvitegraviiri ja kobitsistaadi oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline. Hemodialüüsi teel on eemaldatav kuni 30% emtritsitabiini ja umbes 10% tenofoviiri annusest. Ei ole teada, kas emtritsitabiini või tenofoviiri saab eemaldada peritoneaaldialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ravimid süsteemseks kasutamiseks; viirusevastased ravimid HIV-infektsioonide raviks, kombinatsioonid. ATC-kood: J05AR09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Elvitegraviir on HIV-1 integraasi ahela ülekande inhibiitor (INSTI). Integraas on HIV-1 kodeeritud ensüüm, mis on vajalik viiruse replikatsiooniks. Integraasi inhibeerimine takistab HIV-1 DNA integreerumist peremehe genoomi, blokeerides HIV-1 proviiruse moodustumise ja viirusnakkuse leviku.

Kobitsistaat on selektiivne mehhanismipõhine CYP3A alatüübi tsütokroom P450 inhibiitor. Kobitsistaat inhibeerib CYP3A vahendusel toimuvat metabolismi, mis võimendab CYP3A substraatide, nt elvitegraviiri süsteemset plasmakontsentratsiooni, kus biosaadavus on piiratud ja poolestusaeg on CYP3A-st sõltuva metabolismi tõttu lühenenud.

Emtritsitabiin on tsütidiini nukleosiidanaloo. Tenofoviirdisoproksiil muudetakse *in vivo* tenofoviiriks, adenosiinmonofosfaadi nukleosiidmonofosfaadi (nukleotiid) analoogiks. Nii emtritsitabiinil kui ka tenofoviiril on spetsiifiline toime inimese immuunpuudulikkuse viirusesse (HIV-1 ja HIV-2) ning B-hepatiidi viirusesse (HBV).

Emtritsitabiin ja tenofoviir fosforüülitakse tsellulaarsete ensüümide poolt vastavalt emtritsitabiintrifosfaadiks ja tenofoviirdifosfaadiks. *In vitro* uuringutes on näidatud, et nii emtritsitabiin kui ka tenofoviir võivad täielikult fosforüüluda, kui nad esinevad rakus koos. Emtritsitabiintrifosfaat ja tenofoviirdifosfaat inhibeervad konkureerivalt HIV-1-pöördtranskriptaasi, mille tulemuseks on DNA ahela katkemine.

Nii emtritsitabiintrifosfaat kui ka tenofoviirdifosfaat on imetajate DNA polümeraaside nõrgad inhibiitorid ja ei ole leitud tõendeid toksilise toime kohta mitokondritele *in vitro* ja *in vivo*.

Viirusevastane toime *in vitro*

Kahe ravimi kombinatsioonid ja elvitegraviiri, emtritsitabiini ning tenofoviiri kolmene kombinatsioon on näidanud sünergilist toimet rakukultuurides. Elvitegraviiri, emtritsitabiini ning tenofoviiri viirusevastane sünergia säilis ka kobitsistaadi lisamisel. Ühegi nimetatud kombinatsiooni puhul antagonismi ei täheldatud.

Elvitegraviiri viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakkudes, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja perifeerse vere lümfotsüütides ning 50% toimet avaldava kontsentratsiooni (EC_{50}) väärtused olid vahemikus 0,02...1,7 nM. Elvitegraviir näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F, G ja O (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,1...1,3 nM) ning toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtus oli 0,53 nM).

Kobitsistaat ei oma märgatavat HIV-vastast toimet ja ei antagoniseeri ega võimenda elvitegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiri viirusevastast toimet.

Emtritsitabiini viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsetele ja kliinilistele isolaatidele hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, MAGI-CCR5 rakuliinis ja perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes. Emtritsitabiini EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,0013...0,64 mikrom. Emtritsitabiin näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F ja G (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...0,075 mikrom) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,007...1,5 mikrom).

Tenofoviiri viirusevastast toimet HIV-1 laboratoorsete ja kliiniliste isolaatide suhtes hinnati lümfoblastoidsetes rakuliinides, primaarsetes monotsüütides/makrofaagides ja perifeerse vere lümfotsüütides. Tenofoviiri EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,04...8,5 mikrom. Tenofoviir näitas rakukultuuris viirusevastast toimet HIV-1 alatüüpidele A, B, C, D, E, F, G ja O (EC_{50} väärtused olid vahemikus 0,5...2,2 mikrom) ning tüvespetsiifilist toimet HIV-2-le (EC_{50} väärtused olid vahemikus 1,6...5,5 mikrom).

Resistentsus

Rakukultuuris

Resistentsust emtritsitabiinile või tenofoviirile on täheldatud *in vitro* ja mõnedel HIV-1-infektsiooniga patsientidel, mis on tingitud emtritsitabiiniresistentse M184V või M184I substitutsiooni arenemisest pöördtranskriptaasis või tenofoviiriresistentse K65R substitutsiooni arenemisest pöördtranskriptaasis. Lisaks on tenofoviirdisoproksiil kliiniliselt valinud K70E substitutsiooni HIV-1 pöördtranskriptaasis ja põhjustab madalatasemelist vähenenud tundlikkust abakaviiri, emtritsitabiini, tenofoviiri ja lamivudiini suhtes.

Emtritsitabiiniresistentsetel M184V/I substitutsiooniga viirustel on ristuv resistentsus lamivudiini suhtes, kuid säilib tundlikkus didanosini, stavudiini, tenofoviiri ja zidovudiini suhtes. K65R substitutsiooni võib täheldada ka abakaviiri, stavudiini või didanosini kasutamisel ja see vähendab tundlikkust nendele toimeainetele, ning lisaks lamivudiini, emtritsitabiini ja tenofoviiri suhtes. Tenofoviirdisoproksiili kasutamisest tuleb hoiduda patsientidel, kelle HIV-1 viirusel esineb K65R substitutsioon.

HIV-1-l, mis sisaldas patsientidel kolme või enamat tümidiini analoogiga seotud mutatsiooni, sealhulgas kas M41L või L210W pöördtranskriptaasi mutatsiooni, esines vähenenud tundlikkus tenofoviirdisoproksiili suhtes.

Rakukultuuridest valiti HIV-1 isolaadid, mis vähendasid tundlikkust elvitegraviiri suhtes. Vähenenud tundlikkust elvitegraviiri suhtes täheldati kõige sagedamini integraasi substitutsioonidega T66I, E92Q ja Q148R. Lisaks sellele täheldati rakukultuuride valikus ka integraasi substitutsioone H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q ja R263K. HIV-1 koos raltegraviiri valitud substitutsioonidega T66A/K, Q148H/K ja N155H näitas ristresistentsust elvitegraviirile. Raltegraviiri/elvitegraviiri puhul tekkinud

primaarsed mutatsioonid ei mõjuta *in vitro* tundlikkust dolutegraviiri suhtes üksikmutatsioonidena ning teiseste mutatsioonide olemasolu (v.a Q148) ei anna aktiivtsentrile suunatud mutantidega teostatud katsetes samuti tulemuseks piisavates kordades muutusi.

In vitro resistentsuse tekkimist kobitsisaadi suhtes ei ole HIV-1 puhul võimalik näidata, kuna kobitsistaadil puudub viirusevastane toime.

Olulist ristresistentsust täheldati elvitegraviirile kõige resistentsemate HIV-1 isolaatide ja raltegraviiri ning emtritsitabiinile resistentsete isolaatide ja lamivudiini vahel. Patsientidel, kes ei allunud Stribild'i ravile, kellel oli HIV-1 ja kellel kujunesid välja Stribild'ile resistentsed substitutsioonid, jäi viirus tundlikuks kõigile PI-dele, NNRTI-dele ja suuremale osale NRTI-dest.

Ravi varem mittesaanud patsiendid

III faasi uuringute GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 koondanalüüsis retroviirusvastast ravi varem mittesaanud Stribild'i saavate (kuni 144. nädalani) patsientidega teostati plasma HIV-1-isolaatide genotüpiseerimine kõikidel patsientidel, kellel oli kinnitatud viroloogiline ebaõnnestumine või kes olid viirusekandjad HIV-1 RNA tasemega > 400 koopiat/ml ravi viroloogilise ebaõnnestumise hetkel, 48. nädalal, 96. nädalal, 144. nädalal või uuringuravimi manustamise varajase katkestamise hetkel. Alates 144. nädalast täheldati 18-l patsiendil 42-st [hinnatavate genotüüpiliste andmetega ravieelsetelt ja Stribild'i ravile mitteallunud isolaatidelt (2,6%, 18 patsienti 701-st)] üht või enamat primaarset, elvitegraviiri, emtritsitabiini või tenofoviiri resistentsusega seotud substitutsiooni. 18-st viirusresistentsusega patsiendist 13-l kujunes see välja 48 ravinädala jooksul, 3-l 48 kuni 96 ravinädala vahel ja 2-l 96 ja 144 ravinädala vahel. Tekkinud substitutsioonidest esinevad M184V/I (n = 17) ja K65R (n = 5) substitutsioonid pöördtranskriptaasis ning E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) ja T97A (n = 1) substitutsioonid integraasis. Teised substitutsioonid integraasis, mis tekkisid lisaks igale esmasele INSTI-resistentsele substitutsioonile üksikjuhtudel, olid H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q ja G163R. Enamikul patsientidest, kellel kujunesid välja resistentsuse substitutsioonid elvitegraviirile, kujunesid välja resistentsuse substitutsioonid nii emtritsitabiinile kui elvitegraviirile. Isolaatide fenotüübianalüüsis resistentsuse analüüsi rühma patsientidega tuvastati 13 patsiendil (31%) HIV-1 isolaadid, mille tundlikkus elvitegraviirile oli vähenenud, 17 patsiendil (40%) oli tundlikkus emtritsitabiinile vähenenud ja 2 patsiendil (5%) oli tundlikkus tenofoviirile vähenenud.

Uuringus GS-US-236-0103 esines Stribild'iga ravitud 27-l patsiendil HIV-1, millega kaasnes NNRTI-ga seonduv K103N substitutsioon pöördtranskriptaasis enne ravi algust, ravi viroloogilise õnnestumise tase (82% 144. nädalal) oli sarnane üldise populatsiooniga (78%) ning HIV-1-l ei tekkinud resistentsust elvitegraviirile, emtritsitabiinile ega tenofoviirile.

Viroloogilise supressiooniga patsiendid

Kliinilistes uuringutes viroloogilise supressiooniga patsientidel, kes läksid üle raviskeemilt, kus kasutati ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorit (PI + RTV) (uuring GS-US-236-0115), NNRTI-d (uuring GS-US-236-0121) või raltegraviiri (RAL) (uuring GS-US-236-0123), resistentsuse teket Stribild'ile ei täheldatud.

Nendes uuringutes osalenud kahekümnel patsiendil, kes läksid üle Stribild'ile, esines enne esmase retroviirusevastase ravi alustamist varasem NNRTI-ga seotud K103N substitutsioon genotüübis. Nendest 20-st patsiendist 18-l säilis viroloogiline supressioon 48 nädala jooksul. Uuringuplaani rikkumise tõttu lõpetasid kaks varasemate K103N substitutsioonidega patsienti ravi enneaegselt; nende HIV-1 RNA oli < 50 koopiat/ml.

Kliinilised kogemused

Stribild'i efektiivsuse andmed varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsientidel tuginevad läbi viidud randomiseeritud topeltpimeada aktiivse kontrollrühmaga kahe III faasi uuringu, GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 (n = 1408), 144. nädala analüüside andmetel. Stribild'i efektiivsus HIV-1 infektsiooniga viroloogilise supressiooniga täiskasvanud patsientidel tugineb 48 nädala andmetel kahest randomiseeritud avatud uuringust (uuringud GS-US-236-0115 ja

GS-US-236-0121) ning ühest ühe rühmaga avatud uuringust (uuring GS-US-236-0123) (n = 910; 628 said Stribild'i).

Ravi varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsiendid

Uuringus GS-US-236-0102 manustati HIV-1 infektsiooniga retroviiruste vastast ravi varem mittesaanud patsientidele üks kord päevas annus Stribild'i või üks kord päevas fikseeritud annus EFV/FTC/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni. Uuringus GS-US-236-0103 manustati HIV-1 infektsiooniga retroviiruste vastast ravi varem mittesaanud patsientidele üks kord päevas annus Stribild'i või ritonaviiri abil võimendatud atasanaviiri (ATV/r) pluss fikseeritud annus emtritsitabiini (FTC)/tenofoviirdisoproksiili kombinatsiooni. 48. nädalal hinnati mõlemas uuringus mõlema ravirühma viroloogilisi vastuseid. Viroloogilise vastusena määratleti eristamatu viiruskoormuse (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml, hetkeanalüüs) saavutamist.

Uuringute GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 ravieelsed näitajad ja ravi tulemuste andmed on vastavalt ära toodud tabelites 3 ja 4.

Tabel 3. Uuringutes GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 osalenud retroviirusvastast ravi varem mittesaanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuringus osalejate demograafilised ja ravieelsed andmed

	Uuring GS-US-236-0102		Uuring GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/FTC/ tenofoviirdisoproksiil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviirdisoproksiil n = 355
Demograafilised andmed				
Keskmine iga aastates (vahemik)	38,0 (18...67)		38,0 (19...72)	
Sugu				
Mehed	89%		90%	
Naised	11%		10%	
Etniline kuuluvus				
Valgenahalised	63%		74%	
Mustanahalised/ afroameeriklased	28%		17%	
Aasialased	2%		5%	
Muu	7%		4%	
Haiguse algnäitajad ^a				
Keskmine algne plasma HIV-1 RNA (vahemik) log ₁₀ koopiat/ml	4,8 (2,6...6,5)		4,8 (1,7...6,6)	
Uuringus osalejate osakaal, kelle viiruskoorem oli > 100 000 koopiat/ml	33		40	
Keskmine algne CD4+rakkude arv (vahemik), x 10 ⁶ rakku/l	386 (3...1348)		370 (5...1132)	
Uuringus osalejate osakaal, kelle CD4+ rakkude arv oli < 200 rakku/mm ³	13		13	

^a Patsiendid klassifitseeriti mõlemas uuringus ravieelse HIV-1 RNA põhjal.

Tabel 4. Uuringute GS-US-236-0102 ja GS-US-236-0103 randomiseeritud ravi viroloogilised tulemusnäitajad 48 nädalal (hetkeanalüüs)^a ja 144 nädalal^b

	48. nädal				144. nädal			
	Uuring GS-US-236-0102		Uuring GS-US-236-0103		Uuring GS-US-236-0102		Uuring GS-US-236-0103	
	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofoviird isoproksiil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviird isoproksiil n = 355	Stribild n = 348	EFV/ FTC/ tenofoviird isoproksiil n = 352	Stribild n = 353	ATV/r + FTC/ tenofoviird isoproksiil n = 355
Ravi viroloogiline õnnestumine HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	88%	84%	90%	87%	80%	75%	78%	75%
Ravirühmade erinevus	3,6% (95% usaldusvahemik = -1,6%; 8,8%)		3,0% (95% usaldusvahemik = -1,9%; 7,8%)		4,9% (95% usaldusvahemik = -1,3%; 11,1%)		3,1% (95% usaldusvahemik = -3,2%; 9,4%)	
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine^c	7%	7%	5%	5%	7%	10%	8%	7%
48. või 144. nädalal viroloogilised andmed puuduvad								
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	3%	5%	3%	5%	6%	8%	6%	8%
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane saadaolev HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	2%	3%	2%	3%	5%	7%	8%	9%
Andmete kogumise hetkel andmed puuduvad, kuid uuringuravimi kasutamine jätkub	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%

a 48. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 309...378 päeva (kaasaarvatud).

b 144. nädala andmete kogumise aeg jääb vahemikku 967...1050 päeva (kaasaarvatud).

c Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kellel oli 48. või 144. nädalal ≥ 50 koopiat/ml; uuringus osalejad, kelle varajane katkestamine oli tingitud tõhususe puudumisest või kadumisest; uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine ja kelle viraalne väärtus katkestamise ajal oli ≥ 50 koopiat/ml.

d Siia kuuluvad muuhulgas patsiendid, kes katkestasid osalemise kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel, alates 1. päevast kuni andmete kogumise ajani, kui spetsifitseeritud andmete kogumise ajal ei tuvastatud ravi viroloogilisi andmeid.

e Siia kuuluvad muuhulgas uuringus osalejad, kelle katkestamise põhjus ei olnud kõrvaltoime, surm ega tõhususe puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrollile mitteilmumine jne.

Võrrelduna efaviirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga ning võrrelduna atasanaviiri/ritonaviiri + emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiiliga, vastas Stribild HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutamisel samaväärsuse kriteeriumile.

Uuringus GS-US-236-0102 oli CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 48. nädalaks võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild'i ravi saanud patsientidel 239 rakku/mm³ ja EFV/FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi

saanud patsientidel 206 rakku/mm³. CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 144. nädalaks oli võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild'i ravi saanud patsientidel 321 rakku/mm³ ja EFV/FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi saanud patsientidel 300 rakku/mm³. Uuringus GS-US-236-0103 oli CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 48. nädalaks võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild'i ravi saanud patsientidel 207 rakku/mm³ ja ATV/r + FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi saanud patsientidel 211 rakku/mm³. CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 144. nädalaks oli võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild'i ravi saanud patsientidel 280 rakku/mm³ ja ATV/r + FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi saanud patsientidel 293 rakku/mm³.

Viroloogilise supressiooniga HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Uuringus GS-US-236-0115 ja uuringus GS-US-236-0121 pidid patsiendid saama kas oma esimest või teist retroviirusevastast raviskeemi ja neil ei tohtinud olla esinenud viroloogilist ebaõnnestumist; olemasolevat või varem esinenud resistentsust Stribild'i retroviirusevastaste komponentide suhtes ning nad pidid olema vähemalt kuus kuud enne sõeluuringut supresseeritud PI + RTV või NNRTI-ga kombinatsioonis FTC/tenofoviirdisoproksiiliga (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml). Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 48-ks nädalaks kas Stribild'ile üleminekurühma või esialgse retroviirusevastase raviskeemi (SBR) rühma. Uuringus GS-US-236-0115 olid viroloogilise õnnestumise tasemed: Stribild 93,8% (272 patsienti 290-st); SBR 87,1% (121 patsienti 139-st). CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 48. nädalaks oli võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild-ravi saanud patsientidel 40 rakku/mm³ ja PI+RTV+FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi saanud patsientidel 32 rakku/mm³. Uuringus GS-US-236-0121 olid viroloogilise õnnestumise tasemed: Stribild 93,4% (271 patsienti 290-st) ja SBR 88,1% (126 patsienti 143-st). CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 48. nädalaks oli võrreldes ravieelsete näitajatega Stribild-ravi saanud patsientidel 56 rakku/mm³ ja NNRTI+FTC/tenofoviirdisoproksiili ravi saanud patsientidel 58 rakku/mm³.

Uuringus GS-US-236-0123 pidid patsiendid olema varem oma esimese retroviirusevastase raviskeemina saanud vähemalt kuus kuud ainult RAL-i kombinatsioonis FTC/tenofoviirdisoproksiiliga. Patsiendid pidid olema stabiilselt supresseeritud vähemalt kuus kuud enne uuringusse kaasamist, olemasoleva või varem esinenud resistentsuseta Stribild'i retroviirusevastaste komponentide suhtes ja sõeluuringu ajal pidi HIV-1 RNA olema < 50 koopiat/ml. Kõik 48 patsienti, kes said vähemalt ühe annuse Stribild'i jäid supresseerituks (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) kuni 48. nädalani. CD4+ rakkude arvu keskmine tõus 48. nädalaks oli võrreldes ravieelsete näitajatega 23 rakku/mm³.

Lapsed

Stribild'iga tehtud uuringud

Stribild'i tõhusus ja ohutus HIV-1 infektsiooniga, varem ravi mittesaanud 12 kuni alla 18 aastastel lastel põhineb 48 nädalat kestnud ühe ravirühmaga avatud kliinilise uuringu GS-US-236-0112 (N=50) analüüsil. Keskmine vanus oli 15 aastat (vanusevahemik 12...17), 70% osalejatest olid meessoost, 68% mustanahalised, 28% asiaadid. Uuringu alguses oli keskmine plasma HIV-1 RNA tase 4,60 log₁₀ koopiat/ml, keskmine CD4+ rakkude arv 399 rakku/mm³ (vahemik, 133...734) ja keskmine CD4+% 20,9% (vahemik, 4,5%...41,1%). 20 protsendil oli algne plasma HIV-1 RNA tase >100 000 koopiat/ml.

48. nädalaks oli 50-st Stribild'i saanud noorukist 44 (88%) saavutanud HIV-1 RNA taseme <50 koopiat/ml ja 4 saavutanud HIV-1 RNA taseme ≥50 koopiat/ml; 1 patsient katkestas uuringuravimi võtmise ja ühel ei olnud 48. nädalaks viroloogilisi andmeid. Keskmine HIV-1 RNA taseme vähenemine oli -3.16 log₁₀ koopiat/ml ja CD4+ rakuarvu kasv oli 229 rakku/mm³. Ühelgi juhul ei ilmnenud 48. nädalaks resistentsuse väljakujunemist Stribild'ile.

Emtritsitabiiniga tehtud uuringud

Vanematest kui 4 kuu vanustest emtritsitabiini saanud imikutest ja lastest saavutas või säilitas enamik 48 nädala jooksul täieliku plasma HIV-1 RNA supressiooni (89% saavutas ≤ 400 koopiat/ml ja 77% saavutas ≤ 50 koopiat/ml).

Tenofoviirdisopoksiiliiga tehtud uuringud

Uuringu GS-US-104-0321 käigus said 87 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat tenofoviirdisopoksiili (n = 45) või platseebot (n = 42) kombinatsioonis optimeeritud foonraviga 48 nädala jooksul. Uuringu piiratud tõttu plasma HIV-1 RNA taseme alusel vaadeldud tenofoviirdisopoksiili eelised platseebo ees 24. nädalaks ei ilmnenu.

Tenofoviirdisopoksiili või platseebot saanud patsientidel oli uuringu alguses keskmine nimmepiirkonna LMT Z-skoor -1,004 ja -0,809 ning keskmine kogu keha LMT Z-skoor vastavalt -0,866 ja -0,584. Keskmised muutused 48. nädalaks (topeltpimedas faasis lõpuks) olid -0,215 ja -0,165 nimmepiirkonna LMT Z-skooris ning -0,254 ja -0,179 kogu keha LMT Z-skooris vastavalt tenofoviirdisopoksiili ja platseebo rühmades. Keskmine LMT suurenemise määr oli tenofoviirdisopoksiili saanud rühmas väiksem kui platseebot saanud rühmas. 48. nädalaks oli kuuel noorukil tenofoviirdisopoksiili rühmast ja ühel noorukil platseebo rühmast toimunud oluline nimmepiirkonna LMT vähenemine (defineeritud kui > 4% vähenemine). 28 patsienti, kes said tenofoviirdisopoksiili 96 nädalat, vähenes LMT Z-skoor -0,341 nimmepiirkonnas ja -0,458 kogu kehas.

Uuringus GS-US-104-0352 randomiseeriti 97 varem ravi saanud 2 kuni < 12 aastast patsienti, kellel püsis viroloogiline supressioon stavudiini või zidovudiini sisaldavatele raviskeemide abil – neil kas asendati stavudiin või zidovudiin tenofoviirdisopoksiiliga (n = 48) või jätkati nende algset raviskeemiat (n = 49) 48 nädala jooksul. 48. nädalaks oli 83%-l tenofoviirdisopoksiili ravi saanud rühma liikmetest ja 92%-l stavudiini või zidovudiini ravi saanud rühma liikmetest HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml. Erinevus 48. nädalaks < 400 koopiat/ml kontsentratsiooni säilitanud patsientide proportsioonis sõltus peamiselt ravi katkestajate suuremast hulgast tenofoviirdisopoksiili ravi saanud rühmas. Kui puuduvad andmed välja jäeti, oli tenofoviirdisopoksiili ravi saanutest 91%-l ja stavudiini või zidovudiini ravi saanutest 94%-l 48. nädalaks HIV-1 RNA kontsentratsioon < 400 koopiat/ml.

Uuringutes osalenud lastel on täheldatud LMT vähenemist. Tenofoviirdisopoksiili või stavudiini või zidovudiini ravi saanud patsientidel oli uuringu alguses keskmine nimmepiirkonna LMT Z-skoor vastavalt -1,034 ja -0,498 ning keskmine kogu keha LMT Z-skoor oli -0,471 ja -0,386. Keskmised muutused 48. nädalaks (randomiseeritud faasis lõpuks) olid 0,032 ja 0,087 nimmepiirkonna LMT Z-skooris ning -0,184 ja -0,027 kogu keha LMT Z-skooris vastavalt tenofoviirdisopoksiili ja stavudiini või zidovudiini rühmas. Keskmine nimmepiirkonna LMT suurenemise määr oli tenofoviirdisopoksiili rühma ja stavudiini või zidovudiini rühmal sarnane. Kogu keha LMT suurenemise määr oli tenofoviirdisopoksiili rühmas võrreldes stavudiini või zidovudiini rühmaga väiksem. Ühel tenofoviirdisopoksiili saanud patsiendil ilmnis ja mitte ühelgi stavudiini või zidovudiini saanud patsiendil ei ilmnenu 48. nädalaks olulist (> 4%) nimmepiirkonna LMT vähenemist. LMT Z-skoorid vähenesid nimmepiirkonna puhul -0,012 võrra ning kogu keha puhul -0,338 võrra 64 isikul, kes said 96 nädala jooksul tenofoviirdisopoksiili ravi. LMT Z-skoore ei kohandatud vastavalt pikkusele ja kaalule.

Uuringus GS-US-104-0352 katkestasid 89-st tenofoviirdisopoksiili saanud lapsest 8 (9,0%) uuringuravimi võtmise neerudega seotud kõrvaltoimete tõttu. Viiel uuritaval (5,6%) esines laboratoorseid leide, mis vastasid proksimaalse tubulopaatia kliinilisele pildile, ja 4 neist katkestas ravi tenofoviirdisopoksiiliga (tenofoviirdisopoksiili ekspositsiooni mediaan 331 nädalat).

Stribild'i ohutus ja tõhusus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Stribild'i suukaudset koos toiduga manustamist HIV-1 infektsiooniga patsientidele saavutati maksimaalsed plasmakontsentratsioonid järgmiselt: elvitegraviiriga 4 tundi pärast manustamist, kobitsistaadiga 3 tundi pärast manustamist, embriksitabiiniga 3 tundi pärast manustamist ning tenofoviiriga 2 tundi pärast tenofoviirdisopoksiili manustamist ja kiiret konversiooni. Keskmised

plasma tasakaalukontsentratsioonid C_{max} , AUC_{tau} , ja C_{baas} (ing k trough) (keskmine $\pm$ standardhälve) HIV-1 infektsiooniga patsientidel pärast mitme Stribild'i annuse manustamist olid elvitegraviiri puhul vastavalt $1,7 \pm 0,39$ mikrogrammi/ml, $23 \pm 7,5$ mikrogrammi•h/ml ja $0,45 \pm 0,26$ mikrogrammi/ml, mis annab inhibitoorsuse suhtarvuks ~ 10 (suhe C_{baas} : metsikut tüüpi HIV-1 viiruse valguga seonduvuse suhtes korrigeeritud IC_{95}). Vastavad keskmised plasma tasakaalukontsentratsioonid C_{max} , AUC_{tau} ja C_{baas} (keskmine $\pm$ standardhälve) olid kobitsistaadi puhul $1,1 \pm 0,40$ mikrogrammi/ml, $8,3 \pm 3,8$ mikrogrammi•h/ml ja $0,05 \pm 0,13$ mikrogrammi/ml, emtritsitabiini puhul $1,9 \pm 0,5$ mikrogrammi/ml, $13 \pm 4,5$ mikrogrammi•h/ml ja $0,14 \pm 0,25$ mikrogrammi/ml ning tenofoviiri puhul $0,45 \pm 0,16$ mikrogrammi/ml, $4,4 \pm 2,2$ mikrogrammi•h/ml ja $0,1 \pm 0,08$ mikrogrammi/ml.

Kui Stribild'i manustati väikese kalorsusega eine järel (~ 373 kcal, 20% rasva) või suure rasvasisaldusega eine järel (~ 800 kcal, 50% rasva), suurenes elvitegraviiri ja tenofoviiri plasmakontsentratsioon paastutingimustega võrreldes. Elvitegraviiri C_{max} ja AUC suurenesid väikese kalorsusega eine puhul vastavalt 22% ja 36% ning suure rasvasisaldusega eine puhul vastavalt 56% ja 91%. Tenofoviiri C_{max} ja AUC suurenesid väikese kalorsusega eine puhul vastavalt 20% ja 25%; suure rasvasisaldusega eine puhul C_{max} ei muutunud ja AUC suurenes 25%. Väikese kalorsusega eine kobitsistaadi kontsentratsiooni ei mõjutanud ning ehkki suure rasvasisaldusega eine puhul vähenesid C_{max} ja AUC vastavalt 24% ja 18%, ei mõjutanud see kobitsistaadi elvitegraviiri mõju tugevdavat toimet. Emtritsitabiini kontsentratsiooni ei mõjutanud ei väikese kalorsusega ega suure rasvasisaldusega eined.

Jaotumine

Elvitegraviiri seonduvus inimese plasmavalkudega on 98...99% ning seonduvus ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vahemikus 1...1600 ng/ml. Keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe oli 1,37. Kobitsistaadi seonduvus inimese plasmavalkudega on 97...98% ning keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe oli 2.

Pärast veenisisest manustamist oli emtritsitabiini ja tenofoviiri jaotusruumala vastavalt umbes 1400 ml/kg ja 800 ml/kg. Pärast emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili suukaudset manustamist jaotuvad emtritsitabiin ja tenofoviir laialdaselt kogu organismis. *In vitro* oli emtritsitabiini seondumine inimese plasmavalkudega $< 4\%$ ja ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,02...200 mikrogrammi/ml. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni hetkel oli keskmine plasma ja vere ravimikontsentratsioonide suhe $\sim 1,0$ ja keskmine seemnevedeliku ja plasma ravimikontsentratsioonide suhe $\sim 4,0$. Tenofoviiri *in vitro* seonduvus plasma- või seerumivalkudega oli vastavalt alla 0,7 ja 7,2% tenofoviiri kontsentratsioonivahemikus 0,01...25 mikrogrammi/ml.

Biotransformatsioon

Elvitegraviir metaboliseeritakse oksüdatiivselt CYP3A vahendusel (peamine tee) ning glükuroniseeritakse UGT1A1/3 ensüümide vahendusel (teisene tee). Võimendatud [^{14}C]elvitegraviiri suukaudse manustamise järel oli elvitegraviir plasmas peamine isotoopühend, moodustades ringlevast radioaktiivsusest $\sim 94\%$. Aromaatse ja alifaatse hüdroksülatiooni ja glükuronidatsiooni metaboliite leidub väga väikestes kontsentratsioonides, nende HIV-vastane aktiivsus on oluliselt madalam ning need ei panusta elvitegraviiri viirusevastasesse aktiivsusse.

Kobitsistaat metaboliseeritakse CYP3A ja/või CYP2D6-vahendatud oksüdatsiooni teel ning glükuronidatsiooni ei toimu. Pärast [^{14}C]kobitsistaadi suukaudset manustamist moodustas muutumatu kobitsistaat 99% plasmas ringlevast radioaktiivsusest.

In vitro uuringud on näidanud, et emtritsitabiin ei inhibeeri inimese CYP450 ensüüme. Pärast [^{14}C]emtritsitabiini manustamist väljus kogu emtritsitabiini annus uriiniga ($\sim 86\%$) ja väljaheidetega ($\sim 14\%$). Kolmteist protsenti annusest väljus uriiniga kolme oletatava metaboliidina. Emtritsitabiini biotransformatsioon hõlmab tiolrühma oksüdatsiooni, mille käigus moodustuvad 3'-sulfoksiid-diastereomeerid (ligikaudu 9% annusest) ja konjugatsiooni glükuroonhappega, mille käigus moodustub 2'-O-glükuroniid (ligikaudu 4% annusest). Teisi metaboliite ei tuvastatud.

In vitro uuringutes tehti kindlaks, et nii tenofoviirdisoproksiil kui ka tenofoviir ei ole CYP450 ensüümide substraadid. Lisaks sellele ei inhibeerinud täheldatud *in vivo* kontsentratsioonidest oluliselt kõrgemad (umbes 300 korda) tenofoviiri kontsentratsioonid *in vitro* ühegi ravimi metabolismi, mida vahendab ükskõik milline inimese ravimite biotransformatsiooniga seotud CYP450 tähtsamatest isovormidest (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 või CYP1A1/2). Tenofoviirdisoproksiil ei mõjutanud ühtegi CYP450 isovormidest, välja arvatud CYP1A1/2, mille puhul täheldati väikest (6%), kuid statistiliselt olulist CYP1A1/2 substraadi metaboliseerimise vähenemist.

Eritumine

Pärast [¹⁴C]elvitegraviiri/ritonaviiri suukaudset manustamist eritus 94,8% annusest väljaheitega, kooskõlas elvitegraviiri hepatobiliaarse eritumisega; 6,7% manustatud annusest eritus uriiniga. Elvitegraviiri keskmine lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 12,9 tundi pärast Stribild'i manustamist.

Pärast [¹⁴C]kobitsistaadi suukaudset manustamist eritus väljaheidete ja uriiniga vastavalt 86% ja 8,2% annusest. Kobitsistaadi keskmine lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 3,5 tundi pärast Stribild'i manustamist ning sellega seotud kobitsistaadi kontsentratsioon suurendas elvitegraviiri kontsentratsiooni C_{baas} umbes 10 korda võrreldes metsikut tüüpi HIV-1 viiruse valgusiduvuse suhtes korrigeeritud IC^{95} väärtusega.

Emtritsitabiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures umbes 86% annusest eritub uriini ja umbes 14% väljaheitega. Kolmteist protsenti emtritsitabiini annusest esines uriinis kolme metaboliidina. Emtritsitabiini süsteemne kliirens oli keskmiselt 307 ml/min. Pärast suukaudset manustamist on emtritsitabiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Tenofoviir eritub peamiselt neerude kaudu nii filtratsiooni teel kui ka aktiivse tubulaartransportsüsteemi (inimese orgaaniline anioon-transportsüsteem [hOAT1]) vahendusel. Pärast veenisest manustamist eritub umbes 70...80% annusest muutumatul kujul uriiniga. Tenofoviiri nähtav kliirens on ligikaudu 307 ml/min. Renaalne kliirens on hinnanguliselt 210 ml/min, mis ületab glomerulaarfiltratsiooni kiirust. See näitab, et tenofoviiri eliminatsioonis on tähtis osa aktiivsel tubulaarsekretsioonil. Pärast suukaudset manustamist on tenofoviiri eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 12...18 tundi.

Eakad

Eakatel (vanemad kui 65 aastat) ei ole elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetikat uuritud.

Sugu

Kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikas ei ole täheldatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etniline kuuluvus

Kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiri, emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili farmakokineetikas ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi etnilisest kuuluvusest tingitud erinevusi.

Lapsed

Elvitegraviiri ja tenofoviiri ekspositsioon uuringu GS-US-236-0112 käigus Stribild'i saanud 12 kuni < 18 aastastel lastel suurenes võrreldes täiskasvanute varasema kontrollrühmaga vastavalt 30% ja 37%. Tenofoviiri plasmakontsentratsioonid oli võrreldavad plasmakontsentratsioonidega, mida oli täheldatud tenofoviirdisoproksiili sisaldavate võimendatud proteaasi inhibiitoriga raviskeemide puhul.

Kobitsistaadi ja emtritsitabiini plasmakontsentratsioonid 12 kuni < 18 aastastel lastel olid sarnased täiskasvanutel ilmnenutega.

Lastel vanuses < 12 aastat ei ole eltegraviiri ja kobitsistaadi farmakokineetikat põhjalikult uuritud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Teostati uuring kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks HIV-1 infektsioonita patsientidel, kellel oli raske neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min). Raske neerufunktsiooni kahjustusega ja tervete patsientide võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei elvitegraviiri ega kobitsistaadi farmakokineetikas. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole elvitegraviiri ja kobitsistaadi annuste kohandamine vajalik. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on emtritsitabiini ja tenofoviiri farmakokineetika muutunud. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 50 ml/min või kes olid dialüüsil lõppjärgus neeruhaigusega, olid emtritsitabiini ja tenofoviiri C_{max} ja AUC suurenenud (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Nii elvitegraviir kui kobitsistaat metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksas. Teostati uuring kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiri farmakokineetika uurimiseks mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega HIV-1 infektsioonita patsientidel. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega ja tervete isikute võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi ei elvitegraviiri ega kobitsistaadi farmakokineetikas. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole elvitegraviiri ja kobitsistaadi annuste kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustuse mõju elvitegraviiri ega kobitsistaadi farmakokineetikale ei ole uuritud. Emtritsitabiini farmakokineetikat maksafunktsiooni kahjustustega patsientidel ei ole uuritud, kuid kuna emtritsitabiini maksaensüümide poolt oluliselt ei metaboliseerita, on maksafunktsiooni kahjustuse mõju arvatavalt piiratud. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei täheldatud tenofoviiri farmakokineetika kliiniliselt olulisi muutusi. Seega ei ole maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tenofoviirdisproksiili annuse kohandamine vajalik.

Kaasuv B- või C-hepatiidi viirusinfektsioon

Kaasuva B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel ei ole emtritsitabiini ega tenofoviirdisproksiili farmakokineetikat põhjalikult uuritud. Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist (n = 24) pärinevad piiratud andmed näitasid, et kaasuv B-hepatiidi ja/või C-hepatiidi viirusinfektsioon ei oma võimendatud elvitegraviiri kontsentratsioonile kliiniliselt olulist toimet.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

Prospektiivse uuringu (IMPAACT P1026s) põhjal avaldatud tulemused näitasid, et rasedusaegne ravi kobitsistaati ja elvitegraviiri sisaldavate raviskeemidega toob kaasa madalamad elvitegraviiri ja kobitsistaadi ekspositsioonid (tabel 5).

Tabel 5. Muutused farmakokineetilistes parameetrites uuringu IMPAACT P1026s järgi, mille käigus uuriti elvitegraviiri ja kobitsistaadi mõju naistele, kes said raseduse teisel ja kolmandal trimestril kobitsistaati ja elvitegraviiri sisaldavaid raviskeeme võrdluses kõrvutatud sünnitusjärgsete andmetega

Võrdlus kõrvutatud sünnitusjärgsete andmetega, n	Keskmise % muutus elvitegraviiri farmakokineetilistes parameetrites ^a			Keskmise % muutus kobitsistaadi farmakokineetilistes parameetrites ^a		
	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	AUC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24% ^b	↓ 8%	↓ 81% ^b	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 60% ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44% ^b	↓ 28% ^b	↓ 89% ^b	↓ 59% ^b	↓ 38% ^b	↓ 76% ^b

2T = teine trimester; 3T = kolmas trimester; PP = sünnitusjärgne

a kõrvutatud võrdlused

b P<0,10 võrreldes sünnitusjärgse ajaga

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Elvitegraviir andis kuni 2000 mg/kg annuste puhul nii *in vitro* bakteriaalses mutageensustestis (Ames'i test) kui *in vitro* roti mikrotuumade uuringus negatiivse tulemuse. *In vitro* kromosoomaberratsioonide testis andis elvitegraviir metaboolisel aktiveerimisel negatiivse tulemuse; aktiveerimiseta oli tulemus ebaselge.

Konventsionaalsetes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud kobitsistaadi mutageensust ega klastogeensust. *Ex vivo* uuringutes küülikutel ja *in vivo* uuringutes koertel täheldati, et inimese soovitatavast 150 mg päevaannusest vähemalt 11 korda kõrgemat plasmakonsentratsiooni andvate annuste puhul on kobitsistaadil nõrk QT-intervalli pikendamise potentsiaal, mis võib PR-intervalli veidi pikendada ja vähendada vasaku vatsakese funktsiooni. 35 tervet uuritavat inimest hõlmanud kliinilises uuringus tehti ehokardiogrammid enne kuuri alustamist ja pärast vähemalt 15 päeva väldanud igapäevaste ühekordsete 150 mg kobitsistaadi annustega kuuri; ehokardiogrammide võrdlemisel ei täheldatud vasaku vatsakese funktsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

Rottide ja küülikutega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud toimet paaritumisele, viljakusele, rasedusele ega loote parameetritele. Rottidel täheldati siiski sagedasemat implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ja väiksemaid lootekaale, mis olid seotud ema kehakaalu kiire langusega (125 mg/kg/päevas).

Elvitegraviiri ja kobitsistaadiga teostatud pikaajaliste suukaudsete kartsinogeensuse uuringutes hiirte ja rottidega kartsinogeenset potentsiaali ei täheldatud.

Emtritsitabiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tenofoviirdisopoksiili farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes, kus manustati raviannustele sarnaseid või suuremaid annuseid rottidele, koertele ja ahvidele, saadi tulemusi, mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, sh selgusid muutused neerudes ja luudes ning seerumi fosfaadisalduse vähenemine. Luutoksilisust diagnoositi osteomalaatsiana (ahvidel) ja luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemisena (rottidel ja koertel). Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega ei näidanud mingit mõju paaritumisele, viljakusele, tiinusele või loote parameetritele. Siiski vähendas maternaalset toksilisust põhjustavates annustes tenofoviirdisopoksiil peri-postnataalse toksilisuse uuringus järglaste elulemusindeksit ja kaalu.

Elvitegraviiri, kobitsistaadi ja tenofoviirdisopoksiili toimeained püsivad keskkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

naatriumkroskarmelloos (E468)

hüdrosüpropüültselluloos (E463)

laktoosmonohüdraat

magneesiumstearaat (E572)

mikrokristalliline tselluloos (E460)

kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

naatriumlauryülsulfaat

Tableti õhuke polümeerikate

Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

makrogool 3350 (E1521)

polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)

talk (E553b)

titaandioksiid (E171)

kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on varustatud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ning kuivatusainet (silikageel).

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/830/001

EU/1/13/830/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. mai 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. aprill 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI JA PAKENDI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri, 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadile või 136 mg tenofoviirile).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, lisateabe saamiseks vaadake infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 tabletti.

90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.
90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalmahutis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/830/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/830/002 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Stribild [Ainult välispakendil]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit. [Ainult välispakendil]

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}
[Ainult välispakendil]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg õhukese polümeerikattega tabletid elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Stribild ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stribild'i võtmist
3. Kuidas Stribild'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stribild'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Stribild ja milleks seda kasutatakse

Stribild sisaldab nelja toimeainet:

- **elvitegraviir**, retroviiruste vastane ravim, mida teatakse kui integraasi inhibiitorit;
- **kobitsistaat**, elvitegraviiri toimete võimendaja (*farmakokineetiline tugevdaja*);
- **emtritsitabiin**, retroviiruste vastane ravim, mida teatakse kui nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NRTI);
- **tenofoviirdisoproksiil**, retroviiruste vastane ravim, mida teatakse kui nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorit (NtRTI).

Stribild on ühe tableti raviskeem, mis on ette nähtud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni raviks täiskasvanutel.

Stribild'i kasutatakse ka HIV-i raviks noorukitel vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat, kes kaaluvad vähemalt 35 kg ja keda on juba ravitud teiste HIV-i ravimitega, mis on põhjustanud kõrvaltoimeid.

Stribild vähendab HIV-i kogust teie organismis. See parandab teie immuunsüsteemi ja vähendab HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.

2. Mida on vaja teada enne Stribild'i võtmist

Stribild'i ei tohi võtta

- **Kui olete elvitegraviiri, kobitsistaadi, emtritsitabiini, tenofoviiri, tenofoviirdisoproksiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud selle infolehe lõigus 6) suhtes allergiline.**
- **Kui te katkestasite neerufunktsiooni probleemide tõttu oma arsti soovitusel ravi mis tahes ravimiga, mis sisaldas tenofoviirdisoproksiili.**
- **Kui te võtate ühte järgmistest ravimitest:**
 - **alfusosiin** (kasutatakse suurenenud eesnäärme raviks);
 - **amiodaroon, kinidiin** (kasutatakse ebakorrapärase südamerütmi parandamiseks);
 - **dabigatraan** (kasutatakse trombide tekke vältimiseks ja raviks);
 - **karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin** (kasutatakse krampihooegade ennetamiseks);

- **rifampitsiin** (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide ennetamiseks ja raviks);
- **dihüdroergotamiin, ergotamiin, ergometriin** (kasutatakse migreeni raviks);
- **tsisapriid** (kasutatakse teatud maoprobleemide leevendamiseks);
- **naistepuna** (*Hypericum perforatum*, taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse puhul) või seda sisaldavad tooted;
- **lovastatiin, simvastatiin** (kasutatakse vere kolesteroolitaseme langetamiseks);
- **pimosiid, lurasidoon** (kasutatakse ebanormaalsete mõtete või tunnete raviks);
- **sildenafiil** (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni – haigus, mis raskendab hingamist – raviks);
- **triasolaam**, suukaudselt manustatav **midasolaam** (kasutatakse une soodustamiseks ja/või ärevuse leevendamiseks).

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, ei tohi te Stribild'i võtta ja peate sellest otsekohe oma arstile rääkima.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Te peate Stribild'i võtmise ajal jääma arsti järelevalve alla.

See ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks. Stribild'i kasutamise ajal võivad ikkagi tekkida nakkused või teised HIV-infektsiooniga seotud haigused.

Enne Stribild'i võtmist pidage nõu oma arstiga

- **kui teil on neeruhaigus**, on olnud neeruhaigus või kui analüüsid on näidanud, et teil on neerudega probleeme. Teie arst peab hoolikalt kaaluma, enne kui määrab teile Stribild'i.

Stribild võib kahjustada neerusid. Enne ravi alustamist määrab arst teile vereanalüüsid, et teha kindlaks neerufunktsioon. Teie arst jälgib ka ravi ajal teie neerufunktsiooni määraates vereanalüüse.

Stribild'i ei võeta tavaliselt koos teiste neerusid kahjustada võivate ravimitega (vt Muud ravimid ja Stribild). Kui see on vältimatu, jälgib teie arst neerufunktsiooni sagedamini.

- **Kui teil on osteoporoos**, on esinenud luumurde või on luudega probleeme.

Luuprobleemid (väljenduvad püsiva või tugevneva luuvaluna ja mõnikord tekivad luumurrud) võivad olla tingitud ka neerutuubulite rakkude kahjustusest (vt lõik 4, Võimalikud kõrvaltoimed). Rääkige oma arstile, kui teil on luuvalu või luumurrud.

Tenofoviirdisoproksiil võib põhjustada ka luumassi kadu.

Kokkuvõttes on tenofoviirdisoproksiili mõju pikaajalisele luutervisele ja luumurdude riskile täiskasvanutel ja lastel ebaselge.

- **kui teil on maksahaigus või on olnud maksahaigus, kaasa arvatud hepatiit.** Maksahaigusega, sh kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, valib teie arst teile parima raviskeemi.

Kui teil esineb infektsioosne B-hepatiit, võivad maksaprobleemid ägeneda pärast Stribild'i võtmise lõpetamist. Oluline on mitte lõpetada Stribild'i võtmist arstiga nõu pidamata, vt lõik 3, Ärge lõpetage Stribild'i võtmist.

- **kui olete üle 65 aasta vana.** Stribild'i ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel. Kui olete üle 65 aasta vana ja teile on välja kirjutatud Stribild'i, jälgib arst teid hoolikalt.

→ Kui mis tahes ülaltoodust puudutab teid, peate enne Stribild'i võtmist oma arstiga nõu pidama.

Kui te võtate Stribild'i

Kui te hakkate Stribild'i võtma, olge tähelepanelik:

- mis tahes **põletiku- või nakkusemärkide**;
- **luuprobleemide** suhtes.

→ Kui te märkate mõnda neist sümptomitest, pöörduge kohe oma arsti poole.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele, kes on nooremad kui 12 aastased. Stribild'i kasutamist alla 12-aastastel lastel ja noorukitel kehakaaluga alla 35 kg ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Stribild

Neid ravimeid ei tohi mitte mingil juhul koos Stribild'iga võtta.

Need on loetletud eespool pealkirja all „Ärge võtke Stribild'i – Kui te võtate ühte järgmistest ravimitest“.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. Stribild võib tekitada koostoimeid teiste ravimitega. See võib mõjutada Stribild'i või teiste ravimite sisaldust teie veres. See võib peatada teie ravimite asjakohase toimimise või muuta mis tahes kõrvaltoimeid tugevamaks. Mõnedel juhtudel võib arstil tekkida vajadus kohandada teie ravimi annust või kontrollida ravimi sisaldust veres.

On väga tähtis öelda oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- **mis tahes teised ravimid, mis sisaldavad:**
 - **tenofoviirdisoproksiili,**
 - **tenofoviiralafenamiidi,**
 - **lamivudiini,**
 - **adefoviirdipivoksiili.**
- **ravimid, mis võivad neerusid kahjustada,** muuhulgas nt:
 - aminoglükosiidid (nagu streptomütsiin, neomütsiin ja gentamütsiin), vankomütsiin (bakteriaalsete nakkuste raviks);
 - foskarnet, gantsikloviir, tsidofoviir (viirusnakkuste raviks);
 - amfoteritsiin B, pentamidiin (seennakkuste raviks);
 - interleukiin-2, nimetatakse ka aldesleukiiniks (vähi raviks);
 - mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVRid, luu- või lihasvalu leevendamiseks).

Samuti on tähtis öelda oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmist tüüpi ravimitest:

- **seenevastased ravimid,** seennakkuste raviks, nagu nt:
 - ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, flukonasool ja posakonasool;
- **viirusevastased ravimid,** infektsioosse C-hepatiidi raviks:
 - ledipasviir/sofosbuviir, sofosbuviir/velpatasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir;
- **antibiootikumid,** bakteriaalsete infektsioonide, sh tuberkuloosi raviks, mis sisaldavad:
 - rifabutiini, klaritromütsiini või telitromütsiini;
- **antidepressandid,** depressiooni raviks:
 - ravimid, mis sisaldavad trasodooni või estsitalopraami;
- **sedatiivid ja hüpnootikumid** ärevuse raviks:
 - buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam ja zolpideem;

- **immunosupressandid**, keha immuunvastuse kontrollimiseks pärast implantaadi paigaldamist, nagu nt:
 - tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus;
 - **kortikosteroidid**, sealhulgas:
 - beetametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon.
 Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, naha, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ja teiste põletikuliste seisundite raviks. Neid ravimeid võetakse üldjuhul suu kaudu, inhaleeritakse, süstitakse või kantakse nahale või manustatakse silma. Kui teiste ravimite kasutamine ei ole võimalik, tohib neid ravimeid kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist ja arsti hoolikal jälgimisel kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes;
 - **diabeedi ravimid**:
 - metformiin;
 - **rasestumisvastased tabletid**;
 - **erektsioonihäirete ravimid**, impotentsuse raviks, nagu nt:
 - sildenafil, tadalafil ja vardenafiil;
 - **südame ravimid**, nagu nt:
 - digoksiin, disopüramiid, flekainiid, lidokaiin, meksiletiin, propafenoon, metoprolol, timolool, amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin ja verapamiil;
 - **ravimid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks**:
 - bosentaan;
 - **antikoagulandid** trombide tekke vältimiseks ja raviks, nagu nt:
 - varfariin, edoksabaan, apiksabaan ja rivaroksabaan;
 - **bronhodilaatorid** astma ja muude kopsudega seotud probleemide raviks:
 - salmeterool;
 - **kolesteroolitaset langetavad ravimid**, nagu nt:
 - rosuvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin ja pitavastatiin;
 - **ravimid podagra raviks**:
 - kolhitsiin;
 - **trombotsüütidevastased ravimid**, mida kasutatakse verehüüberiski vähendamiseks:
 - klopidoogreel;
 - **mineraalaineid sisaldavad ravimid või suukaudsed toidulisandid (nt magneesium, alumiinium, kaltsium, raud, tsink)**, nagu nt:
 - mineraalsed lisandid, vitamiinid (sh multivitamiinid), antatsiidid ja lahtistid.
- **Kui te võtate mineraalaineid (nt magneesium, alumiinium, kaltsium, raud, tsink) sisaldavaid ravimeid, suukaudseid toidulisandeid, antatsiide või lahtisteid, võtke neid vähemalt 4 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Stribild'i manustamist.**

→ **Teatage oma arstile, kui te võtate neid või ükskõik milliseid teisi ravimeid.** Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti või apteekriga.

- **Teavitage kohe oma arsti, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.** Rasedad naised ei tohi Stribild'i võtta. Selle raviaine kogus teie veres võib raseduse ajal väheneda ning seetõttu ei tarvitse see korralikult toimida.
- **Kasutage Stribild'i võtmise ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.**
- **Ärge toitke last rinnaga Stribild'i ravi ajal**, sest mõned selles ravimis sisalduvad toimeained erituvad inimese rinnapiima.
- HIV-positiivsetel naistel ei ole soovitatav last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, **pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Stribild võib põhjustada peeringlust, väsimust või unetust. Kui Stribild'i võtmine teile mõju avaldab, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme.

Stribild sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Stribild sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Stribild'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 kuni alla 18 aastat kehakaaluga vähemalt 35 kg:

- **üks tablett päevas koos toiduga.** Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada.

Võtke alati arsti poolt soovitatud annus. Nii saate olla kindel, et ravimi toime on täielik ja vähendada ravimiresistentsuse tekkimise riski. Ärge muutke annust, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui te võtate mineraalaineid (nt magneesium, alumiinium, kaltsium, raud, tsink) **sisaldavaid ravimeid, suukaudseid toidulisandeid, antatsiide või lahtisteid**, võtke neid vähemalt 4 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast Stribild'i manustamist.

Kui te võtate Stribild'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Stribild'i kogemata rohkem kui on soovitatud annus, võib suurened ravimiga kaasned võivate kõrvaltoimete tekkerisk (vt lõik 4, Võimalikud kõrvaltoimed).

Pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge nõustamiseks lähimasse erakorralise meditsiini osakonda. Võtke pudel tablettidega endaga kaasa, siis on teil kergemini võimalik selgitada, mida te võtsite.

Kui te unustate Stribild'i võtta

On tähtis, et te ei jäta ühtegi Stribild'i annust võtmata.

Kui teil jääb annus vahele:

- **ja te märkate seda kuni 18 tunni jooksul** Stribild'i tavapärase võtmise ajast, peate võtma ühe tableti niipea kui võimalik. Võtke tablett alati koos toiduga. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- **ja te märkate seda pärast 18 või enama tunni möödumist** Stribild'i tavapärase võtmise ajast, ärge võtke vahelejäanud annust. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal koos toiduga.

Kui oksendate vähem kui 1 tunni jooksul pärast Stribild'i võtmist, võtke veel üks tablett koos toiduga.

Ärge lõpetage Stribild'i võtmist

Ärge lõpetage Stribild'i võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata. Stribild'i võtmise lõpetamine võib tõsiselt kahjustada teie ravivastust tulevasele ravile. Kui Stribild'i võtmine on mis tahes põhjusel lõpetatud, pidage nõu oma arstiga enne, kui taas alustate Stribild'i tablettide võtmist.

Kui teie Stribild'i varud hakkavad lõppema, muretsege lisa arsti või apteekri käest. See on väga oluline, sest viiruse levik võib kiireneda isegi siis, kui ravimi võtmine peatub lühikeseks ajaks. Haiguse edasine ravimine võib muutuda raskemaks.

Kui teil on HIV-infektsioon ja B-hepatiit, on eriti oluline mitte lõpetada Stribild'i ravi ilma arstiga esmalt nõu pidamata. Te võite vajada vereanalüüsi mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Mõnedel kaugemalearenenud maksahaiguse või tsirroosiga patsientidel pole ravi lõpetamine soovitatav, kuna see võib põhjustada hepatiidi ägenemist, mis võib olla eluohtlik.

→ **Teatage oma arstile otsekohe** uutest või ebataavalistest sümptomitest, mida märkate pärast ravi lõpetamist, eriti juhul, kui tegemist on sümptomitega, mida te seostate B-hepatiidi infektsiooniga (nt naha või silmavalgete kollaseks muutumine, tume „teevärvi“ uriin, heledat värvi väljaheited, isupuudus, mis kestab mitu päeva või kauem, iiveldus või oksendamine või valu kõhupiirkonnas).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas mõnda kõrvaltoimetest põhjustab Stribild või teised ravimid, mida te samal ajal võtate, või HIV-haigus ise.

Võimalikud rasked kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti.

- **Laktatsidoos** (piimhappe liiasus veres) on mõnede HIV-ravimite harv, kuid potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime. Laktatsidoos esineb sagedamini naistel, eriti ülekaalulistel, ja maksahaigusega inimestel. Laktatsidoosile võivad viidata järgmised märgid:
 - sügav kiire hingamine;
 - väsimus või unisus;
 - iiveldus, oksendamine;
 - kõhuvalu.

→ **Kui te arvate, et teil võib olla laktatsidoos, pöörduge kohe oma arsti poole.**

- **Mis tahes põletiku- või nakkusemärgid.** Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) ja oportunistlike infektsioonide (nõrga immuunsüsteemiga inimestel esinevad infektsioonid) anamneesiga patsientidel võivad eelmistest nakkustest pärinevad põletikumärgid ja sümptomid ilmned lühikest aega pärast HIV-vastase ravi alustamist. Arvatakse, et need sümptomid tulenevad organismi immuunvastuse paranemisest, mis võimaldab organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid eksisteerida nähtavate sümptomiteta. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil pärast HIV-infektsiooni ravimite tarvitamise alustamist tekkida ka autoimmuunhaigused häired (seisund, kus immuunsüsteem ründab keha terveid kudesid). Autoimmuunhaigused võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes nakkusesümptomeid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus või nõrkus, mis algab kätest ja jalgadest ning liigub kehatüve suunas, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage viivitamatult oma arsti vajaliku arstiabi saamiseks.

→ **Kui te märkate endal mis tahes põletiku- või nakkusesümptomeid, pöörduge kohe oma arsti poole.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida vähemalt 1-l igast 10-st ravitud patsiendist)

- köhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- nõrkustunne
- peavalu, pearinglus
- lööve

Analüüsid võivad näidata:

- fosfaadisalduse vähenemist veres
- kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres, mis võib põhjustada lihasvalu ja -nõrkust

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida 1-l kuni 10-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- söögiisu vähenemine
- unehäired (*unetus*), ebaharilikud unenäod
- valu, kõhuvalu
- seedehäired, mis avalduvad söömisele järgneva ebamugavustundena (*düspepsia*)
- puhitustunne
- kõhukinnisus, soolegaasid (*puhitus*)
- lööbed (sealhulgas punased täpid või laigud, mõnikord koos villide ja nahatursega), mis võivad olla allergilised reaktsioonid, sügelus, nahavärvuse muutused, sealhulgas naha laiguline tumenemine
- teised allergilised reaktsioonid
- väsimus
- luumassi kadu

Analüüsid võivad näidata:

- vähenenud vere valgeliblede arvu (mis võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks)
- suurenenud suhkru, rasvhapete (triglütseriidide) ja bilirubiini sisaldust veres
- maksa- ja kõhunäärmeprobleeme
- kreatiniinisalduse tõusu veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l igast 100-st ravitud patsiendist)

- enesetapumõtted ja enesetapukatse (eelnevalt olemasoleva depressiooni või psühhiaatrilise haigusega patsientidel), depressioon
- seljavalu, mida põhjustavad probleemid neerudega, kaasa arvatud neerufunktsiooni kahjustus. Teie arst võib teile määrata vereanalüüsi, et näha, kas neerud töötavad korralikult.

- neerutuubulite rakkude kahjustus
- näo, huulte, keele või kõri paistetus
- valu kõhus, mis on põhjustatud kõhunäärmepõletikust (*pankreatiit*)
- lihaste lagunemine, lihasvalu või -nõrkus

Analüüsid võivad näidata:

- aneemiat (vähenenud vere punaliblede arv)
- kaaliumisisalduse vähenemist veres
- muutusi uriinis

Harva esinevad kõrvaltoimed

(võivad tekkida kuni 1-l igast 1000-st ravitud patsiendist)

- laktatsidoos (vt Võimalikud rasked kõrvaltoimed, millest teavitage kohe oma arsti)
- kollane nahk või silmad, sügelus või valu kõhus, mis on põhjustatud maksapõletikust (*hepatiit*)
- rasvmaks
- neerupõletik (*nefriit*)
- rohke urineerimine ja janu (nefrogeenne *magediabeet*)
- luude pehmenemine (kaasneb luuvähi ning mõnikord tekivad luumurrud)

Neerutuubulite rakkude kahjustuse tagajärjel võivad esineda lihaste lagunemine, luude pehmenemine (millega kaasneb luuvähi ning mõnikord tekivad luumurrud), lihasvalu, lihasnõrkus ja vere kaaliumi- või fosfaadisisalduse vähenemine.

→ Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, pidage nõu oma arstiga.

Teised HIV-raviga kaasnevad võivad kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete sagedus on teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- **Luu probleemid.** Mõnedel kombineeritud retroviiruste vastast ravimit, nt Stribild'i saavatel patsientidel võib välja kujuneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse puudulikkus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla seda tüüpi ravimi pikaajaline võtmine, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, väga nõrk immuunsüsteem ja ülekaal. Osteonekroosi tunnused on:
 - liigesejäikus;
 - tuikamine ja valu (eriti puusa-, põlve- ja õlapiirkonnas);
 - liikumiseraskus.

Muud kõrvaltoimed lastel

- Emtritsitaabiini saanud lastel esines väga sageli naha värvuse muutusi, sealhulgas
 - naha laigutist tumenemist
- Lastel esines sageli vere punaliblede arvu vähenemist (aneemia).
 - see võib tekitada lapses väsimust või hingeldust

→ Kui te märkate ükskõik millist neist sümptomitest, pöörduge oma arsti poole.

→ Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Stribild'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Stribild sisaldab

Toimeained on elvitegraviir, kobitsistaat, emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil. Stribild'i õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg elvitegraviiri, 150 mg kobitsistaati, 200 mg emtritsitabiini ja 245 mg tenofoviirdisoproksiili (mis vastab 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraadile või 136 mg tenofoviirile).

Teised koostisosad on

Tableti sisu:

Naatriumkroskarmelloos (E468), hüdroksüpropüülselluloos (E463), laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E572), mikrokristalne tselluloos (E460), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumlaurylsulfaat.

Õhuke polümeerikate:

Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), makrogool 3350 (E1521), polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Stribild välja näeb ja pakendi sisu

Stribild'i õhukese polümeerikattega tabletid on rohelised, kapslikujulised tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GSI“ ja teisele ruuduga ümbritsetud number „1“. Stribild tarnitakse pudelites, millest igas on 30 tabletti (sisaldab silikageeli kuivatusainet, mis tuleb tablettide kaitsmiseks pudelisse jätta). Kuivatusaine (silikageel) on eraldi kotikeses või karbis, mida ei tohi alla neelata.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: välispakendid, mis sisaldavad 1 pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja välispakendid, mis sisaldavad 90 (3 pudelit, igas 30 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Iirimaa

Tootja

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kobitsistaadi/elvitegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid luu mineraalse tiheduse kohta ja võttes arvesse tõenäolist toimetehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee kobitsistaadi/elvitegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili põhjuslikku seost luu mineraalse tiheduse vähenemisega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis ka, et praegust hoiatust/ettevaatusabinõu toimete kohta luudele tuleb veelgi tugevdada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kobitsistaadi/elvitegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kobitsistaadi/elvitegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et kobitsistaadi/elvitegraviiri/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiili sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.